

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Direktor: Professor Dr. med. I. Runnebaum

**Lokal fortgeschrittener Brustkrebs –
eine retrospektive Analyse der Krankheitsverläufe von
Patientinnen der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe Jena in den Jahren 1990- 2005**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

vorgelegt von:

Sabine Jacob
geboren am 10.04.1983 in Rudolstadt

2006

Doktorvater: Prof. Dr. med. I. Runnebaum

Betreuer: OA Dr. med. O. Camara

Gutachter:

1. Prof. Dr. I. Runnebaum, Jena
2. PD Dr. St. Pfeiderer, Jena
3. Prof. Dr. S.-D. Costa, Magdeburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.09.2007

Diese Dissertation ist meinen Eltern, Birgit und Knut Jacob, gewidmet, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abkürzungsverzeichnis

BET	Brusterhaltende Therapie
CI	Konfidenzintervall
CMF	Chemotherapieregime mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group
JÜR	Jahresüberlebensrate
RFZ	rezidivfreie Zeit
ÜZ	Überlebenszeit
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung	4
3. Ziele der Arbeit	7
4. Patientinnen und Methoden.....	8
4.1. Patientinnen	8
4.2. Methoden	9
4.2.1. Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin.....	9
4.2.2. Diagnosestellung des Tumors	9
4.2.3. Pathomorphologie	10
4.2.3.1. TNM – Klassifikation	10
4.2.3.2. Histologie	11
4.2.3.3. Grading	11
4.2.4. Steroidhormonrezeptoren	11
4.2.5. Behandlungsformen des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses	11
4.2.5.1. Präoperative Therapie	11
4.2.5.2. Chirurgische Therapie	12
4.2.5.3. Adjuvante Chemotherapie	12
4.2.5.4. Sandwich – Therapie	13
4.2.5.5. adjuvante Hormontherapie	14
4.2.5.6. adjuvante Strahlentherapie	14
4.2.6. Datenerfassung	15
4.2.7. Statistik	15

5. Ergebnisse..... 16

5.1. <u>Patientenbezogene Faktoren</u>	16
5.1.1. Erkrankungsjahr	16
5.1.2. Alter	17
5.1.3. Allgemeinzustand	17
5.1.4. Menopausenstatus	18
5.2. <u>Tumorbezogene Faktoren</u>	19
5.2.1. Tumorgröße	19
5.2.2. TNM – Klassifikation	19
5.2.3. Stadien T3/T4	20
5.2.4. Exulzeration	21
5.2.5. Lokalisation	22
5.2.6. Beidseitiger Brustkrebs	22
5.2.7. Lokalisation des Tumors in der Brust	23
5.2.8. Fokalität	23
5.2.9. Grading	23
5.2.10. Histologie	25
5.2.11. Nodalstatus	26
5.2.12. Tumormarker Ca 15-3	27
5.2.13. Endokriner Status	27
5.3. <u>Krankheitsverlauf</u>	29
5.3.1. Auftreten von Rezidiven	29
5.3.2. Zustand der Patientinnen zum letzten Informations-Zeitpunkt	30
5.4. <u>Allgemeine prognostische Aussagen</u>	31
5.5. <u>Analyse der Therapien und deren Nutzen</u>	32
5.5.1. Verteilung und Abfolge der Primärtherapien	32
5.5.2. Neoadjuvante Therapie	33
5.5.3. Chirurgische Therapie	37

5.5.3.1. Art der Operation	37
5.5.3.2. Beurteilung der Resektionsränder	38
5.5.4. Chemotherapie	38
5.5.5 Sandwich-Therapie	39
5.5.6. Endokrine Therapie	40
5.5.7. Strahlentherapie	41
 5.6. <u>Ergebnisse der multivariaten Analyse</u>	 43
5.6.1. Überlebenszeit	43
5.6.2. Auftreten von Rezidiven	43
5.6.2.1. Auftreten von Lokalrezidiven	44
5.6.2.2. Auftreten von Metastasen	44
 <u>6. Diskussion</u>	 45
6.1. <u>Beobachtetes Überleben</u>	45
6.2. <u>Tumor- und Patientenabhängige Faktoren</u>	46
6.3. <u>Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebes</u>	47
6.3.1. Effekte der neoadjuvanten Therapie	47
6.3.2. Operative Verfahren	51
6.3.3. Effekte der adjuvanten Chemotherapie	52
6.3.4. Effekte der Sandwich-Therapie	54
6.3.5. Effekte der antihormonellen Behandlung	57
6.3.6. Effekte der Bestrahlung	59
6.4. <u>Methodendiskussion</u>	63
 <u>7. Schlussfolgerungen</u>	 64
 <u>8. Literaturverzeichnis</u>	 66

9. Anhang	79
9.1. <u>erfasste Daten in SPSS</u>	79
9.2. <u>Lebenslauf</u>	82
9.3. <u>Ehrenwörtliche Erklärung</u>	83
9.4. <u>Danksagung</u>	84

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 86 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs retrospektiv untersucht, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Jena behandelt wurden.

Das Mammakarzinom ist in Deutschland die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen. Die genaue Untersuchung der Krankheitsverläufe von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ist von großer Bedeutung, da knapp ein Viertel aller brustkrebsbedingten Sterbefälle auf pT3/4-Tumoren zurückzuführen sind.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses darzustellen und anhand der Literatur zu diskutieren.

Anhand der Patientendokumentation wurden prognostische Faktoren sowie der Einfluss der Therapie im Hinblick auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben untersucht und mit Ergebnissen aus der internationalen Literatur verglichen.

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten fand sich ein medianes Überleben von 53 Monaten. Das mediane krankheitsfreie Überleben belief sich auf 32,9 Monate. Zehn Frauen erlitten in der Beobachtungszeit ein lokoregionäres Rezidiv, bei 31 Frauen trat im Krankheitsverlauf eine Metastasierung auf.

Eine bessere Prognose hinsichtlich auf das Gesamtüberleben konnte in der univariaten Analyse statistisch signifikant für Patientinnen mit folgenden Charakteristika nachgewiesen werden: Alter zu Erkrankungsbeginn unter sechzig Jahre, guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index>70), positiver Hormonrezeptorstatus, keine Exulzeration des Tumors zum Diagnosezeitpunkt, Resektion des Tumors vollständig im Gesunden und erfolgte Strahlentherapie.

In der multivariaten Analyse konnte als einzige unabhängige Einflussgröße auf das Gesamtüberleben der Allgemeinzustand ermittelt werden. Bei schlechtem Allgemeinbefinden der Patientin zu Erkrankungsbeginn war das Risiko zu sterben mehr als doppelt so hoch.

Auf das krankheitsfreie Überleben wiesen folgende Gegebenheiten einen signifikanten Vorteil in der univariaten Analyse auf: guter allgemeiner Zustand zum Aufnahmezeitpunkt, Absenz einer Exulzeration des Tumors, positiver Hormonrezeptorstatus und Durchführung einer Radiotherapie.

Zudem fand sich ein positiver Überlebenstrend für eine nicht vorhandene Tumordinfiltration der Haut und/oder Brustwand (T4).

Als unabhängige Prognoseparameter hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls in der multivariaten Analyse erwiesen sich die Exulzeration des Tumors und die Strahlentherapie: Bei einem Durchbruch des Tumors nach außen und bei Verzicht auf eine Strahlentherapie ist das Risiko eines Rezidives jeweils in etwa verdreifacht.

Als bedeutsamer Vorhersagewert für das Auftreten von Metastasen stellte sich das pathologische Grading heraus.

Aufgrund unserer Daten und des Literaturstudiums sind folgende Behandlungsstrategien zu empfehlen:

Bei operablen Tumoren sollte nach der Mastektomie auf jeden Fall die Bestrahlung erfolgen. Eine Chemotherapie ist in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand indiziert. Bei positivem Hormonrezeptorstatus sollte die antihormonelle Behandlung durchgeführt werden. Eine neoadjuvante Therapie ist sorgsam zu erwägen und sollte nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.

Bei inoperablen Tumoren ist die Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie zur Verbesserung der Operabilität angebracht. Sollte auch nach 4-5 Zyklen kein Effekt zu verzeichnen sein, folgt die Bestrahlung und daraufhin die Mastektomie. Postoperativ sollte die Strahlentherapie erfolgen. War eine gute Tumorreduktion durch

neoadjuvante Therapie zu erreichen, ist die adjuvante Chemotherapie indiziert. Die Hormontherapie kommt bei positivem Rezeptorstatus zur Anwendung.

Abschließend ist festzustellen, dass noch viele offene Fragen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses existieren. In Zukunft wäre eine randomisierte Multizenter-Studie zur Klärung dieser Ungewissheiten bezüglich der Behandlung dieses komplizierten, mit einer hohen Mortalität assoziierten Krankheitsbildes wünschenswert.

2. Einleitung

Bereits im Papyrus Ebers (datiert um 1530 v. Chr.) wird das Mammakarzinom mit Ausbreitung auf die Achseldrüsen besprochen.

Im 1. Jahrhundert nach Christus wurde durch Archigenes von Apameia und Leonides – den bedeutendsten Chirurgen dieser Zeit – empfohlen, den Brustkrebs operativ durch Brennen und Schneiden zu behandeln.

Aus Padua gab es zahlreiche Hinweise von Gabriele Fallopio (1523-1562) zu operativen Verfahren und zum Gebrauch des Haarseiles bei dieser Erkrankung. Man unterfuhr die befallene Mamma mit drei bis vier aus Haaren gedrehten Fäden, ließ diese liegen und hoffte, dass die um die Fäden entstehende chronische Entzündung zu einem Abfall der Brust bzw. zu einer Beendigung der Krankheit führte.

Inzwischen haben sich natürlich andere Therapieverfahren durchgesetzt. Um diese immer weiter zu optimieren wird weltweit zum Thema Brustkrebs geforscht, mit dem Ziel, bestehende Behandlungsstrategien zu verbessern und neue, vielversprechende therapeutische Ansätze zu finden. Die nachfolgenden statistischen Fakten verdeutlichen die enorme Bedeutung, die solchen Studien zukommt.

Nach Schätzungen der WHO erkrankten im Jahr 2000 weltweit über eine Million Frauen an einem Mammakarzinom, 370.000 verstarben daran. Für Europa ging man im selben Jahr von 350.000 Neuerkrankungen und 130.000 Sterbefällen aus. 55.165 Brustkrebs-Neuerkrankungen werden von der Dachdokumentation Krebs des RKI für das Jahr 2002 in Deutschland angegeben. Damit ist Brustkrebs die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen.

Das mittlere Lebenszeitrisko von Frauen an Brustkrebs zu erkranken beträgt in Deutschland 9,2%; das heißt durchschnittlich jede 11. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Auch bei der Krebssterblichkeit belegt das Mammakarzinom mit 18% den ersten Rang bei den Frauen. Im Jahr 2003 verstarben laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 17.173 Frauen in Deutschland an Brustkrebs.

(Robert Koch-Institut 2005)

Sowohl national als auch international ist ein steigende Brustkrebs-Inzidenz zu beobachten. Dabei entsprechen die jährlichen Steigerungsraten von etwas mehr als 2% im Einzugsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) dem internationalen Trend.

Die Brustkrebsmortalität ist in Deutschland seit Ende der 60er Jahre bis Anfang der 90er Jahre kontinuierlich um etwa 1% jährlich gestiegen. Seitdem ist eine Stabilisierung mit beginnendem Rückgang zu verzeichnen.

Dies lässt sich durch verbesserte und neue Therapieoptionen sowie durch eine Verschiebung in prognostisch günstigere Stadien des Brustkrebses erklären: noch vor 20 Jahren – im Zeitraum von 1977 bis 1979 - war der Anteil der T3/T4-Karzinome mit insgesamt 32% wesentlich höher als heute.

Der prozentuale Anteil der fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 im Zeitraum von 1997-1999 wird im GKR mit 8% für das Stadium T3 und mit 5,6% für das Stadium T4 angegeben. Eine noch günstigere Stadienverteilung weisen die Brustkrebspatientinnen in den USA auf: im Jahr 1998 betrug der Anteil der T3/T4-Stadien 8%.

(Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, Hrsg. 2001)

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs wird als heterogen verlaufendes Krankheitsbild mit ausgedehntem Befund an der Brust oder ausgedehnter Lymphknotenbeteiligung ohne Nachweis von Fernmetastasen definiert. Er umfasst die Stadien T4 (außer T4d) N0-2, T3 N1-2 und T1-2 N2. In Teilen der dritten Welt haben über 50% der Frauen mit nicht metastasierendem Brustkrebs einen lokal fortgeschrittenen Befund. (Olson 1997)

Im Zeitraum von 1978 bis 2002 wurden die Krankheitsverläufe von 26.602 Patientinnen im Einzugsgebiet des Tumorregisters München erfasst:

Von 1996-2002 hatten Frauen mit Brustkrebs der Tumorgöße T1 eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 97%. Frauen, deren Tumor größer als 2cm und kleiner als 5cm war erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 83%. Hatten die Patientinnen jedoch zur Diagnosestellung bereits ein T3/T4-Karzinom entwickelt, lag die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 52%.

Insgesamt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland heute etwa 76%.

Anhand der Daten der über 26.000 Patientinnen wird ersichtlich, dass sich - im Gegensatz zu den kleineren Tumoren - in den letzten 20 Jahren die Überlebensaussichten von Brustkrebspatientinnen mit großen Tumoren nicht verbessert haben.

(Robert Koch-Institut 2005)

In den hier dargelegten Fakten zeigt sich die Bedeutung der Früherkennung, welche enorm dazu beitragen kann, den Übergang des Brustkrebses in prognostisch ungünstige und nur schwer zu therapierende Stadien zu vermeiden.

Außerdem bedarf es einer effektiven Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses.

Diese Dissertationsarbeit, eine retrospektive Untersuchung von 86 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (T3-4, N0-3, M0), welche in der Jenaer Universitäts-Frauenklinik von Anfang 1990 bis Ende 2005 behandelt wurden, stellt die Behandlungsergebnisse des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses dar und diskutiert diese anhand der internationalen Literatur.

3. Ziele der Arbeit

Lokal fortgeschrittener Brustkrebs ist mit einem Anteil von ca. 10% an den gesamten Brustkrebsfällen recht selten. Von den 156 Patientinnen der FSU mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs waren lediglich 86 zum Diagnosezeitpunkt ohne Metastasen.

Die genaue Untersuchung der Krankheitsverläufe von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ist von großer Bedeutung, da knapp ein Viertel aller brustkrebsbedingten Sterbefälle auf pT3/4-Tumoren zurückzuführen sind.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse von Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena mit fortgeschrittenem Mammakarzinom im Stadium T 3-4, N0-3, M0 und von anderen malignen Tumoren der Brust mit einer Größe über fünf Zentimeter ohne Nachweis einer Metastasierung darzustellen. Zudem werden Faktoren, welche einen Einfluss auf krankheitsfreies und Gesamtüberleben aufweisen, diskutiert. Anhand der internationalen Literatur und der Ergebnisse dieser Studie erfolgt die Diskussion über die unterschiedlichen Therapieverfahren.

Mit dieser Arbeit soll zur besseren Beurteilung der Behandlungsstrategien und zur Therapieoptimierung bei lokal fortgeschrittenen Brusttumoren beigetragen werden.

4. Patientinnen und Methoden

4.1. Patientinnen

Insgesamt wurden 2178 Brustkrebspatientinnen von Anfang 1990 bis Ende 2004 in der Universitätsfrauenklinik Jena behandelt. Davon befanden sich 7,2% (156) bereits im Stadium T 3/4 (ausgenommen inflammatorische Karzinome). Zu Beginn der Arbeit wurden unter allen Patientinnen, die sich von 1990 bis 2004 in der Klinik für Frauenheilkunde in Jena einer Therapie unterzogen, diejenigen ausgewählt, bei denen ein Mammakarzinom im Stadium T3/4 N0-3 M0 diagnostiziert wurde. Unter Ausschluss von primär metastasierten Tumoren, inflammatorischen Karzinomen, Patientinnen die offenbar nur zu einem Konsil nach Jena kamen und die darauffolgende Behandlung woanders durchführen ließen sowie Patientinnen mit zeitnahen anderen Tumoren blieben 86 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Zwei dieser Patientinnen hatten beidseits einen lokal fortgeschrittenen Tumor. Hier wurde in einem Fall der Tumor mit dem höherem Stadium und bei der anderen Patientin der zuerst aufgetretene Tumor mit in die Berechnungen integriert. Zwei Patientinnen mit einem Mammasarkom über fünf Zentimetern wurden ebenfalls aufgrund der Zuordnung zum lokal fortgeschrittenen Brustkrebs mit in das Patientenkollektiv aufgenommen.

Alle Patientinnen wurden bis zum 01.01.2006 hinsichtlich des Überlebens und des Krankheitsstatus beobachtet.

Mit Hilfe einer Liste von allen vor 1994 an Brustkrebs erkrankten Frauen wurden 400 Akten im Zentralarchiv der FSU in Jena/Burgau durchgesehen und diejenigen Fälle, welche den Einschlusskriterien entsprachen, in die Datenerfassung übernommen.

Ab 1994 erkrankte Patientinnen der FSU wurden vom Tumorzentrum Jena in einem Tumordokumentationssystem im Computer erfasst. Aus diesem wurden die, den Kriterien entsprechenden Frauen herausgesucht und deren Krankheitsgeschichten anhand der Akten nachvollzogen und in SPSS dokumentiert.

4.2. Methoden

4.2.1. Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin

Um den Allgemeinzustand der Patientinnen zum Aufnahmezeitpunkt vereinheitlicht auszudrücken, benutzten wir den Karnofsky-Index (Preiß J et al. 2005). Dies ist ein standardisierter, international anerkannter Score, der die Leistungsfähigkeit sowie das Allgemeinbefinden der Patientin ausdrückt.

Bei zwei Patientinnen wurde zum Allgemeinzustand keine Aussage getroffen.

Karnofsky – Index

100%	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden
90%	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80%	normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität
70%	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig
60%	gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst
50%	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40%	überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20%	schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie
10%	moribund

4.2.2. Diagnosestellung des Tumors

Wurde im Rahmen der Routineuntersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs ein suspekter Befund entdeckt oder stellte sich eine Patientin mit Verdacht auf einen Brusttumor in der Klinik vor wurde eine weitere Abklärung veranlasst.

Zunächst erfolgte sowohl die Erhebung der Anamnese als auch die Inspektion und Palpation beider Mammae sowie der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten. Als Standardverfahren wurden sowohl die Mammasonographie als auch die Mammographie durchgeführt. Fakultative Untersuchungen stellten die

Galaktographie bei Mamillensekretion und das MRT dar. Jede als suspekt eingestufte Mammaläsion wurde präoperativ histologisch mittels einer Stanzbiopsie abgeklärt. Die Laborwerte inklusive der Tumormarker CEA und Ca 15-3 wurden zur Verlaufskontrolle abgenommen. Zum Ausschluß von Fernmetastasen wurden nach Diagnosestellung eines malignen Tumors Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, Abdomen-Sonographie, eine Knochenszintigraphie und ggf. ein CT durchgeführt.

4.2.3. Pathomorphologie

4.2.3.1. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über die Größe des Tumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und eine eventuelle Fernmetastasierung (M). Die Stadieneinteilung der Tumore der vor 2002 erkrankten Patientinnen erfolgte nach der von der Union Internationale contre le Cancer (UICC) erarbeiteten pTNM-Klassifikation (Sobin LH. 1997). Die Einteilung der nach 2002 Erkrankten wurde anhand der überarbeiteten Version von 2002 vorgenommen (Singletary et al. 2002).

Die bedeutendste Veränderung der neuen Auflage bestand darin, dass ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen nun nicht mehr als Metastasen gewertet wurden. In unserer Arbeit trat der Befall eines supraklavikulären Lymphknotens bei zwei der vor 2002 erkrankten Patientinnen auf. Um eine Gleichheit in der Klassifikation aller Patientinnen zu erreichen, werteten wir diese rückblickend lediglich als Lymphknoten- und nicht als Fernmetastasen. Es ist zu erwähnen, dass eine Patientin zwei Wochen nach der Diagnose der supraklavikulären Lymphknotenmetastase Fernmetastasen entwickelte.

4.2.3.2. Histologie

Das entfernte Tumorgewebe wurde in der klinikeigenen Pathologie untersucht und nach der WHO-Klassifikation eingeteilt (WHO 2003).

3.2.3.3. Grading

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgt entsprechend der Einteilung von Bloom und Richardson (Bloom und Richardson. 1957).

Hierbei werden Merkmale wie Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate beurteilt und entsprechende Scores vergeben. Der Malignitätsgrad steigt mit dem Grad der Entdifferenzierung.

4.2.4. Steroidhormonrezeptoren

Das entnommene erbsgroße, unfixierte Tumorgewebe wurde nativ eingefroren und kam zur immunhistochemischen Östrogen- und Progesteronrezeptorenbestimmung. Dabei wird die Anfärbung des Gewebes zum einen hinsichtlich der Färbeintensität, zum anderen nach dem prozentualen Anteil positiv reagierender Zellkerne beurteilt. Tumoren mit einer Steroidhormonrezeptorpräsentation von über 10% wurden als positiv gewertet.

4.2.5. Behandlungsformen des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses

4.2.5.1. Präoperative Therapie

Die Indikation zur neoadjuvanten Therapie ist bei primär nicht operablen Tumoren und bei Wunsch zur BET zur präoperativen Tumorverkleinerung gegeben.

Prinzipielle Ziele der neoadjuvanten Chemotherapie sind:

- Erhöhung des Prozentsatzes von Frauen, die brusterhaltend operiert werden können
- Verbesserung der lokoregionalen Kontrolle
- Verbesserung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens
- „In-vivo-Chemosensitivitätstestung“; frühzeitige Beurteilung der Effektivität des Therapieregimes.

Eine tabellarische Übersicht zur Verteilung der verschiedenen Therapieschemata ist im Ergebnisteil dargestellt.

4.2.5.2. Chirurgische Therapie

Aufgrund des lokal fortgeschrittenen Befundes erfolgte bei den meisten Frauen aus dem Kollektiv die Mastektomie mit axillärer Lymphknotenentfernung. Die modifiziert radikale Mastektomie wird durchgeführt, indem unter Mitnahme einer Hautspindel die Brustdrüse und das gesamte umgebende Fettgewebe von medial nach lateral abpräpariert wird. Die Pectoralisfaszie wird so präpariert, dass sie am Brustdrüsenkörper verbleibt. Sofern die Pectoralis-Muskulatur nicht infiltriert ist, wird sie belassen. Weiterhin erfolgt die axilläre Dissektion bis zur Vena axillaris und die Entfernung der Lymphknoten in Level I und II.

In nur fünf Fällen wurde die Indikation zur brusterhaltenden Therapie gestellt. Im Rahmen der Segment- oder Quadrantenresektion erfolgte die En-bloc-Resektion des Tumors mit umliegendem Mammagewebe sowie Faszienanteilen des M.pectoralis major.

4.2.5.3. adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante medikamentöse Therapie insbesondere des nodal-negativen Mammakarzinoms erfolgte risikoadaptiert, da man den Erfolg mit Senkung der Mortalität und der Rezidivrate gegen die Toxizität einer eventuell unnötigen Therapie

abwägen muss. Auf der 7. internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms 2001 in St. Gallen/Schweiz wurde versucht, allgemeine Richtlinien für die adjuvante Therapie zu erstellen.

Nach diesen Empfehlungen ist bei nodal-negativen Tumoren die Behandlung abhängig von der Risikogruppe, in welche sich die Patientin je nach Tumorgroße, Hormonrezeptorenstatus, Grading und Alter einordnen lässt (Kreienberg et al. 2002).

Bei nodalpositiven Frauen variierte das Therapieschema, je nach weiteren Risikofaktoren der Patientin, individuell. In der Regel erhielten Patientinnen in der Prämenopause das EC-Schema (Epirubicin und Cyclophosphamid, 4-6 Zyklen) oder das FEC-Schema (5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, 6 Zyklen). Alternativ wurde auch das CMF-Programm (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, 6 Zyklen) angewandt.

Postmenopausale, nodal-positive Patientinnen erhielten bei negativem Hormonrezeptorstatus ebenfalls eine Chemotherapie. Bei positivem Status wurde die Chemotherapie seltener angewandt.

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren auch einige neue Medikamente zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Ab 1997 wurden einige der Hochrisikopatientinnen (G3, >3 LK befallen, fam. Vorbelastung) mit den Taxanen Docetaxel und Paclitaxel als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika behandelt.

4.2.5.4. Sandwich – Therapie

Mit Sandwich – Therapie wird die sequenzielle Abfolge von Radio- und Chemotherapie beschrieben. Möglichst kurzfristig nach der Operation wurde mit der Gabe von 2-3 Zyklen zytostatischer Chemotherapie begonnen. Ab der 6. – 8. postoperativen Woche wurde die Radiotherapie durchgeführt und danach die Chemotherapie auf die vorgesehene Zahl von Zyklen komplettiert. Zielvolumen sowie Einzel- und Gesamtdosis der Bestrahlung wurden hierbei nicht reduziert.

4.2.5.5. adjuvante Hormontherapie

Alle postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Frauen erhielten im Anschluß an eine evtl. Chemotherapie eine Hormontherapie mit Tamoxifen 20mg p.o. täglich für fünf Jahre. Wurde Tamoxifen nicht vertragen, erfolgte die Umstellung auf einen Aromataseinhibitor.

Prämenopausale Patientinnen erhielten bei positivem Rezeptorstatus ebenfalls Tamoxifen, teilweise in Kombination mit dem LHRH-Analogon Goserelin 3,6mg s.c./Monat.

4.2.5.6. Adjuvante Strahlentherapie

Nach Mastektomie erhielt die Thoraxwand eine Gesamtdosis von 50 Gy, fraktioniert auf 5 mal 2 Gy pro Woche. Die Feldgrenzen verliefen medial in Sternummitte und lateral im Verlauf der mittleren Axillarlinie. Die kraniale und kaudale Feldgrenze orientierten sich an der Größe und Lage der kontralateralen Mamma und verliefen kaudal in Höhe der ursprünglichen Submammärfalte. Ein Lungensaum von möglichst nicht mehr als 2 cm wurde mit erfasst.

Die Strahlentherapie der supraklavikulären Lymphknoten wurde empfohlen, wenn axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten. Die Bestrahlung der Axilla war ab Stadium pN1 biii oder bei nicht oder nicht vollständig operierter Achselhöhle indiziert. Opponierende Felder wurden bei Bestrahlung von Axilla und Supraklavikulargrube angewandt. Bei Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknoten ohne axillärer Radiatio erfolgte diese im einzelnen ventralen Stehfeld. Die Gesamtdosis betrug 46 Gy, fraktioniert auf maximal 2 Gy pro Tag bei fünf Fraktionen in der Woche.

In der Regel wurden auch die parasternalen Lymphknoten mit in die Therapieplanung einbezogen. Insbesondere war deren Bestrahlung indiziert, wenn der Tumor zentral oder in den beiden inneren Quadranten gelegen war oder mehr als vier metastatisch befallene Lymphknoten in der Axilla nachgewiesen wurden. Die Feldgrenzen verliefen kranial entsprechend der FG des Mammafeldes, kaudal am Unterrand des Ansatzes der 6. Rippe am Sternum, medial 1 cm über der

Sternummitte nach kontralateral und lateral 5-6 cm von der Sternummitte entfernt. Die Bestrahlung erfolgt mit direkten Stehfeldern unter Einstrahlung von jeweils der Hälfte der Dosis Photonen und schnellen Elektronen. Die Gesamtdosis betrug maximal 50 Gy unter o.g. Fraktionierung.

4.2.6. Datenerfassung

Die Daten des Krankheitsverlaufes wurden den Patientenakten entnommen und in SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows 13.0 eingetragen. Der Datenbogen zur Erhebung der Statistik befindet sich im Anhang.

Im Anschluss an die Ende 2005 abgeschlossene Datenerhebung wurden im September 2006 die Daten und Ergebnisse der zwischenzeitlich stattgefundenen Nachsorgeuntersuchungen aktualisiert. Bei den Patientinnen, die länger als ein Jahr nicht mehr in der nachgehenden Fürsorge erschienen, wurden die Überlebensdaten über telefonische Auskunft durch den behandelnden Hausarzt erhoben.

4.2.7. Statistik

Die gewonnenen Daten wurden verschlüsselt in den Computer eingegeben und mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 13.0 ausgewertet. Zur Bestimmung des Überlebens (definiert als Zeitraum zwischen Diagnosedatum und Tod oder letztem Nachsorgedatum/letzter Information) sowie der rezidivfreien Zeit wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und über die Konfidenzintervalle und den log-rank Test hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz überprüft. Hierbei wurden zur Analyse des rezidivfreien Überlebens nur die 81 operierten Patientinnen berücksichtigt, da bei den anderen nie Tumorfreiheit bestand und sie somit auch kein Rezidiv im wörtlichen Sinn entwickeln konnten.

Zur multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf Gesamt- und krankheitsfreies Überleben wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. Hierbei fanden Faktoren, welche sich in der univariaten Analyse mit $p < 0,05$ als signifikant darstellten, Eingang in die jeweiligen Berechnungen.

5. Ergebnisse

Alle 88 den Einschlusskriterien entsprechenden Fälle wurden in die Datenerfassung übernommen. Unter ihnen sind zwei Frauen, die an beidseitigem Brustkrebs erkrankten. Bei einer Frau wurden die Tumoren zum selben Zeitpunkt diagnostiziert. Die andere Patientin erkrankte vier Jahre nach der Erstdiagnose an einem kontralateralem Mammakarzinom. Hier wurde in einem Fall der Tumor mit dem höherem Stadium und bei der anderen Patientin der zuerst aufgetretene Tumor mit in die Berechnungen integriert.

Die mediane Beobachtungszeit der 86 Patientinnen beläuft sich auf 77 Monate (17 bis 182 Monate).

5.1. Patientenbezogene Faktoren

5.1.1. Erkrankungsjahr

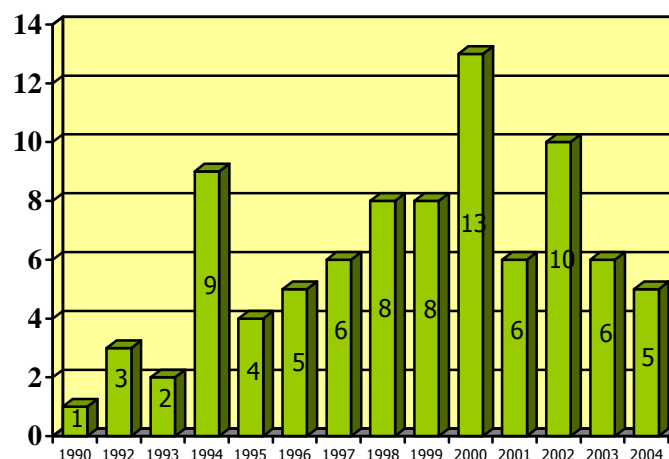


Abbildung 1: Zeitpunkt der Diagnosestellung

5.1.2. Alter

Der Altersmedian beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 63 Jahre (24 – 94 Jahre). Dabei waren 1/4 der Patientinnen unter 52 Jahre, die Hälfte befand sich im Alter von 52 bis 78 Jahre und 25% waren zum Zeitpunkt der Diagnose über 78 Jahre alt. In Abbildung 2 ist die Altersverteilung in Fünf-Jahresschritten ersichtlich.

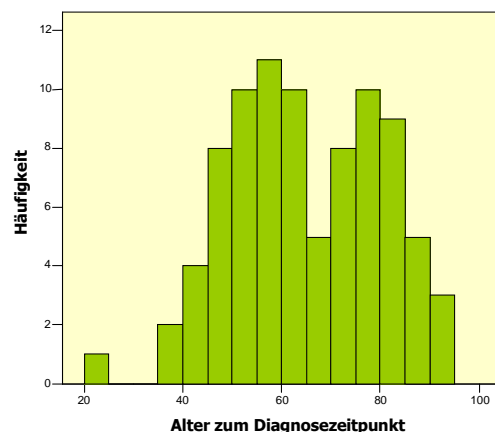


Abbildung 2: Altersverteilung

Betrachtet man jüngere Frauen (unter 60 Jahre) im Vergleich zu älteren Patientinnen (ab 60 Jahre) bezüglich des Überlebens, so ergibt sich bei den insgesamt 35 jüngeren Frauen ein Überlebensvorteil gegenüber den älteren (104 vs. 32,3 Monate, $p=0,042$). Im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied (<60 Jahre 32,9 Monate, ≥ 60 Jahre 35,5 Monate, $p=0,65$).

5.1.3. Allgemeinzustand

Zweiunddreißig Frauen kamen in reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 70 oder kleiner) zur Aufnahmeuntersuchung. 52 Patientinnen befanden sich in gutem bzw. nur leicht reduziertem Zustand. Bei zwei Frauen wurden diesbezüglich in den Akten keine Aussagen getroffen.

Wie in Abbildung 3 verdeutlicht, wiesen Patientinnen in reduziertem Allgemeinzustand eine signifikant verkürzte Überlebenszeit gegenüber Frauen in gutem Befinden auf. Bei einem Karnofsky-Index über 70% wurde eine mediane Überlebenszeit von 86 Monaten (95% CI: 32 – 140 Monate) erreicht. War der Allgemeinzustand zur Aufnahme schlecht, so überlebten die betroffenen Patientinnen im Mittel 40 Monate (95% CI: 13 – 68,5 Monate). Dieses Ergebnis wies statistische Signifikanz auf.

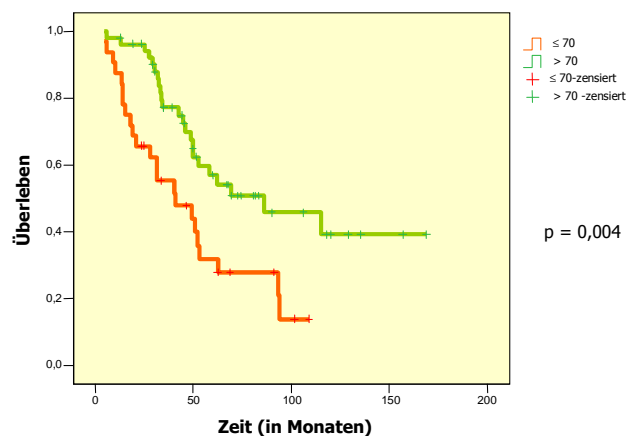


Abbildung 3: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Karnofsky – Index

Auch bezüglich der rezidivfreien Zeit waren Frauen in zu Erkrankungsbeginn gutem Allgemeinzustand im Vorteil: sie hatten gegenüber Frauen mit einem Karnofsky – Index ≤ 70 (12,3 Monate) ein verlängertes rezidivfreies Intervall von 37,4 Monaten ($p= 0,004$).

5.1.4. Menopausenstatus

15 Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns in der Prämenopause, sechs Frauen waren in den Wechseljahren und 65 Patientinnen befanden sich im postmenopausalen Zustand.

5.2. Tumorbezogene Faktoren

5.2.1. Tumorgröße

Die durchschnittliche Tumorgröße zur 1. Untersuchung war in 81 Fällen dokumentiert. Sie betrug 5,4 cm (minimal 0,8 cm, maximal 14 cm Durchmesser). In 46 Fällen war der Tumor fünf Zentimeter oder größer, bei 34 Frauen war der Tumordurchmesser unter fünf Zentimeter.

Es ergab sich sowohl im Überleben (54,4 vs. 52 Monate, $p=0,63$) als auch in Bezug auf die rezidivfreie Zeit (36 vs. 29 Monate, $p=0,95$) kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Malignomen unter fünf Zentimeter.

5.2.2. TNM-Klassifikation

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die genauen Verteilungen der Tumor- und Lymphknotenstadien dargestellt:

Tabelle 1: Verteilung der pathologisch erhobenen Tumor- und Nodalstadien

	N 0	N1	N2	N3	
T 3	10	21	0	0	31
T4	2	1	1	0	4
4a	2	1	0	0	3
4b	10	22	2	1	37_(35+2T4bNX)
4c	1	3	1	0	5
	25	48	4	1	80 / 86 (T) 78/86 (N)

Die zwei Patientinnen mit Mammasarkom wurden in dieser Tabelle nicht mit aufgelistet, da deren TNM-Klassifikation nicht derer der Mammakarzinome entspricht. In 80 Fällen wurde die Diagnose des Tumorstadiums durch den Kliniker und den

Pathologen gestellt, in vier Fällen (T4c N0 M0, 2 x T4b N1 M0, T4b N0 M0) beruht sie auf der klinischen Diagnose, da keine Operation erfolgte.

Zwei T4b – Tumoren hatten einen unbekannten pathologischen Lymphknotenstatus, da die betreffenden Patientinnen aufgrund ihres Alters ohne Lymphonodektomie operiert wurden.

5.2.3. Stadien T3/T4

In 31 Fällen war der Tumor größer als 5cm und entsprach somit einem Stadium T3. Haut und/oder Brustwand wurden in 53 Fällen vom Tumorgewebe infiltriert (T4).

Wie in Abbildung 4 zu sehen, verzeichneten Patientinnen, bei denen die Tumoren noch nicht Haut oder Brustwand infiltrierten, eine längere rezidivfreie Zeitspanne als solche mit Haut- oder Brustwandbeteiligung: sie wiesen eine mediane rezidivfreie Zeit von 37,4 Monaten auf. Frauen mit einem T4-Tumor wiesen ein geringeres rezidivfreies Überleben von 33 Monaten auf ($p=0,09$).

Nimmt man zur Berechnung der rezidivfreien Zeit auch die nicht operierten Frauen hinzu, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeitspanne (T3: 37,4 Monate, T4: 23,8 Monate, $p=0,042$).

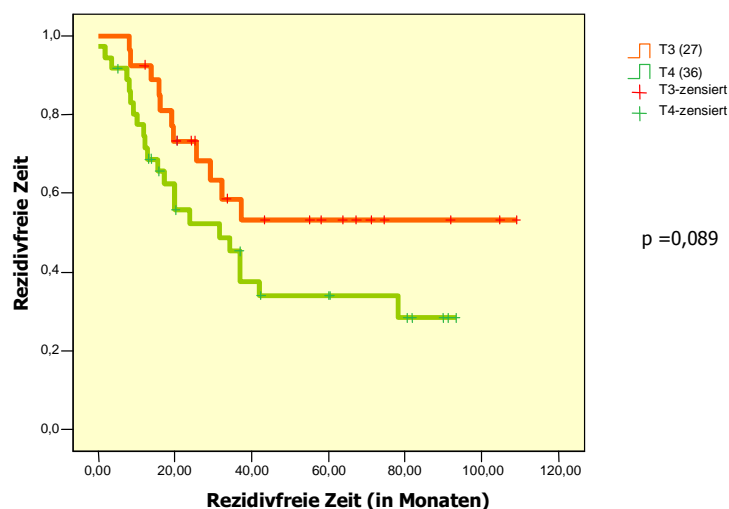


Abbildung 4: rezidivfreie Zeit T3/4

Die mediane Überlebenszeit für das Stadium T3 beträgt 86,6 Monate (95% CI:45,8–126,3 Monate). 49% der Patientinnen sind fünf Jahre nach Diagnose ihrer Erkrankung am Leben.

Ist jedoch ein Befall von Brustwand und/oder Haut nachzuweisen sinkt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit auf 53 Monate (95%CI: 47,8 –58 Monate). Dieser Unterschied erwies sich im log-rank Test als statistisch mit $p=0,171$ als nicht signifikant. Die 5 – Jahresüberlebensrate dieser Patientinnen beträgt 38%.

5.2.4. Exulzeration

Der Tumor war in 21 Fällen bereits exulzeriert.

Von 78 Fällen (bei den restlichen Patientinnen konnte aufgrund fehlender Dokumentation zur 1. Untersuchung keine Aussage diesbezüglich getroffen werden) kamen 21 Patientinnen primär mit exulzeriertem Tumor zur Aufnahmeuntersuchung. Wie in Abbildung 5 zu sehen, ging eine solche oberflächliche Geschwulstbildung mit einer Überlebenszeitverminderung einher: Die mediane Überlebenszeit bei Exulzeration betrug 49 Monate (95% CI: 24 – 75 Monate); lag noch keine Exulzeration des Tumors vor, betrug sie 62,5 Monate (95% CI: 43,4 – 81,5 Monate). Dieses Ergebnis konnte im Log Rank – Test mit $p=0,044$ als signifikant erwiesen werden.

Die Exulzeration hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluß ($p=0,003$) auf die rezidivfreie Überlebenszeit:

Diese betrug bei nicht exulzerierten Tumoren 42 Monate (95% CI: 9,7 – 64 Monate), bei Exulzeration verkürzte sich das rezidivfreie Intervall auf 12,3 Monate (95% CI: 5,8 – 18,8 Monate).

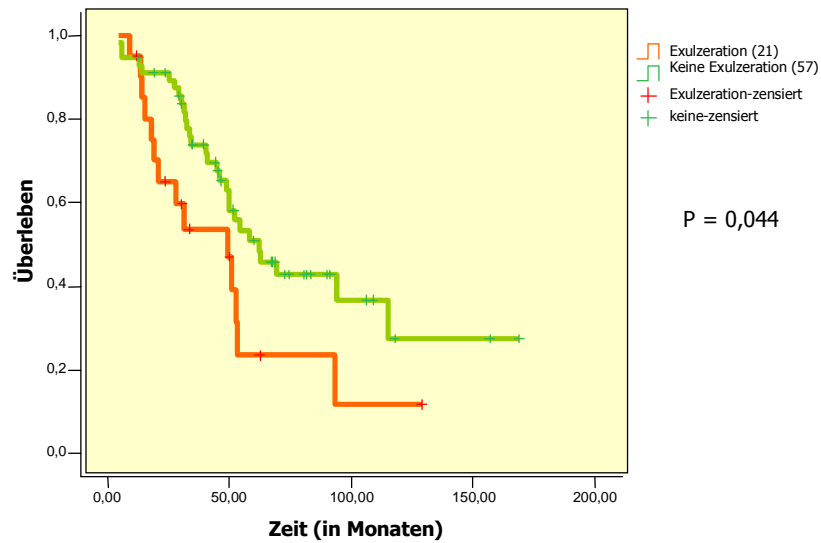


Abbildung 5: Überleben in Abhängigkeit von primärer Exulzeration

5.2.5. Lokalisation

Der Tumor war in 47 Fällen linksseitig lokalisiert, in 39 Fällen rechtsseitig.

5.2.6. Beidseitiger Brustkrebs

Insgesamt waren sechs Patientinnen in diesem Patientenkollektiv von beidseitigem Brustkrebs betroffen.

Bei zwei Frauen waren sowohl die rechte als auch die linke Brust von lokal fortgeschrittenem Brustkrebs befallen: Bei einer dieser Frauen wurde zur gleichen Zeit ein T4-Karzinom beidseits diagnostiziert. Die andere erkrankte 1999 an einem T3-Karzinom und 2002 wurde Brustkrebs im Stadium T4 der anderen Mamma diagnostiziert.

Vier andere Frauen wiesen zusätzlich zu dem T3/4-Tumor der einen Brust ein kontralaterales Mammakarzinom im Stadium T1 oder T2 auf.

5.2.7. Lokalisation des Tumors in der Brust

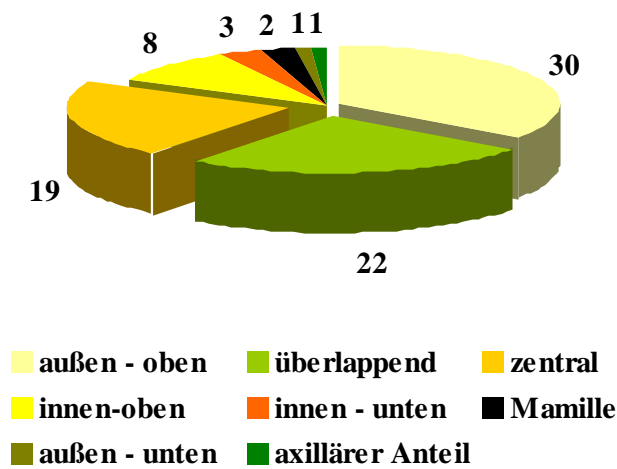


Abbildung 6: Lokalisation des Tumors innerhalb der Brust

Der überwiegende Anteil der Tumoren (30) war im äußeren oberen Quadranten der Brust lokalisiert. Eine überlappende Lokalisation wurde bei 22 Tumoren beobachtet. Die übrige Verteilung der Lokalisation der Geschwüre ist in Abbildung 6 ersichtlich.

5.2.8. Fokalität

Bei 67 Patientinnen zeigte das Mamma-Ca ein unifokales Wachstum. In 13 Fällen konnte Multifokalität nachgewiesen werden. Zwei Frauen hatten Tumore in verschiedenen Quadranten der Brust – es lag somit multizentrisches Wachstum vor. Zu vier Patientinnen wurde bezüglich der Fokalität keine Aussage getroffen.

5.2.9. Grading

Bei 49 von 86 Patientinnen zeigte die histologische Untersuchung einen G3-Score. 30 Patientinnen wurden in G2 eingestuft. Bei sieben Patientinnen fehlten die Angaben zum Grading in den Unterlagen.

In Abbildung 7 sind die unterschiedlichen Überlebenskurven der Patientinnen mit Zuordnung zu G2 bzw. G3 dargestellt.

Bezüglich der beobachteten Überlebenszeit wurde ein Vorteil für Frauen mit besser differenzierten Tumoren ersichtlich: Patientinnen, die mäßig differenzierte Tumoren (G2) hatten, überlebten 115 Monate (95% CI: 21,6 –208,4 Monate).

War der Tumor jedoch schlechter differenziert (G3), sank das mediane Überleben auf 53 Monate (95% CI: 43 - 63 Monate) ab ($p=0,1$).

Frauen mit besser differenzierten Tumoren hatten zudem eine längere rezidivfreie Zeit als Patientinnen mit G3-Tumoren (35,5 vs. 32,9 Monate, $p=0,47$).

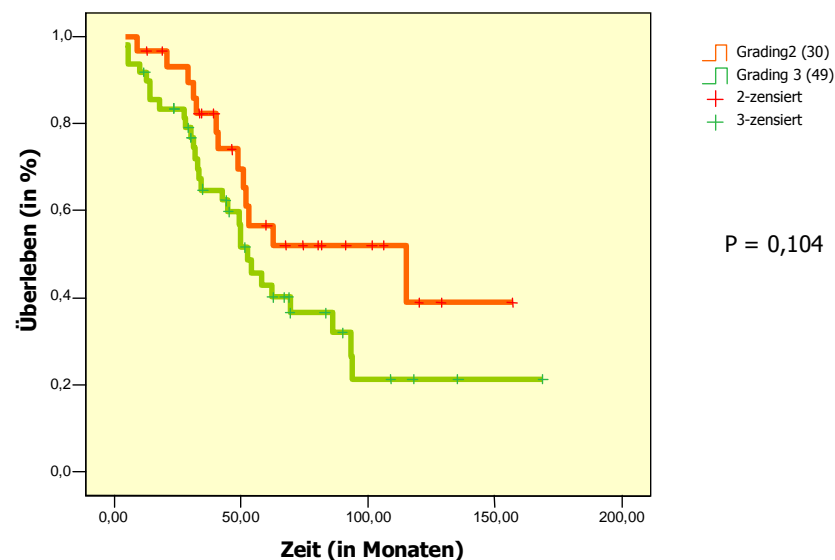


Abbildung 7: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Grading

Das pathologische Grading wies einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zu dem Auftreten von Metastasen auf: G2-klassifizierte Patientinnen wiesen eine mittlere metastasenfreie Zeit von 136 Monaten auf; Frauen mit einem G3-Tumor lebten hingegen im Mittel nur 94 Monate bis zum Auftreten von Metastasen ($p=0,04$).

5.2.10. Histologie

Der überwiegende Anteil der Tumoren (52) konnte den invasiv duktalem Karzinomen zugeordnet werden. Die Zahl der restlichen histologischen Typen ist Abbildung 8 sowie der darunter befindlichen Liste zu entnehmen.

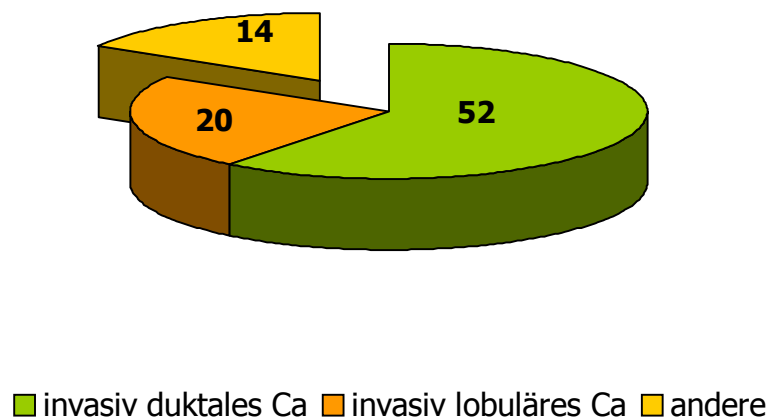


Abbildung 8: histologische Klassifizierung der Tumoren

Die 14 übrigen histologischen Befunde setzen sich wie folgt zusammen:

- 3 muzinöse Karzinome
- 3 invasiv papilläre Karzinome
- 1 invasives apokrines Karzinom
- 1 atypisch medulläres Karzinom
- 1 lobulär-duktales Karzinom
- 1 invasiv duktales Karzinom, abschnittsweise apokrin
- 1 metaplastisches Karzinom
- 1 undifferenziertes Sarkom
- 1 Angiosarkom
- 1 undifferenziertes Karzinom.

5.2.11. Nodalstatus

Bei 80 Patientinnen wurde eine Operation mit axillärer Lymphknotenentfernung durchgeführt. Vier Patientinnen wurden nicht operiert und zwei Frauen wurden aufgrund ihres Alters nur einer Operation ohne Axilladisektion unterzogen. Die Angabe, wie viele Lymphknoten befallen waren, fehlte bei einer Patientin.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung werden aus Abbildung 9 ersichtlich:

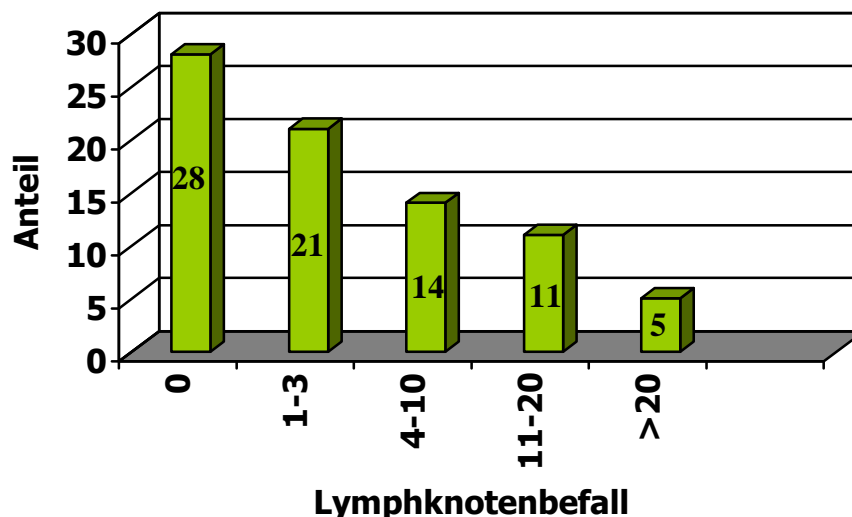


Abbildung 9: Anteil der befallenen Lymphknoten

Die 28 nodalnegativen Patientinnen erreichten eine mediane Überlebenszeit von 86 Monaten (95% CI: 27 – 145 Monate). War jedoch bereits eine Lymphknoten-Metastasierung nachzuweisen (bei 52 Frauen), so verringerte sich die mediane Überlebenszeit auf 54,4 Monate (95% CI: 40,5 – 68,3 Monate). Dieses Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,94$).

Unterteilt man die Nodalpositiven in Patientinnen mit 1-3 und ≥ 4 befallenen Lymphknoten, so zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit von etwas über einem Jahr: Patientinnen mit maximal drei tumorinfiltrierten Lymphknoten überlebten 62,5 Monate (95% CI: 7 – 117,6 Monate). Bei Frauen mit mindestens vier befallenen Nodii sank die mediane Überlebenszeit auf 49,3 Monate

(95% CI: 37 – 61,5 Monate). Im Vergleich der Patientinnen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten mit nodalnegativen Frauen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Auf die rezidivfreie Zeit hatte der Nodalstatus folgende Auswirkung: die 51 nodalpositiven Patientinnen (29 Monate; 95% CI: 10,8 – 47,5 Monate) hatten gegenüber den achtundzwanzig nodalnegativen Patientinnen (37,4 Monate mediane ÜZ; 95% CI: 28,4 – 46,3 Monate) ein verkürztes rezidivfreies Intervall. Dieser Unterschied war jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,47$).

5.2.12. Tumormarker Ca 15-3

Die Bestimmung des Tumormarkers Ca 15-3 im Blut erfolgte bei 72 Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In 46 Fällen war der Spiegel nicht erhöht. Achtzehn Mal war eine Erhöhung zwischen 30 und 60 U/ml festzustellen. Werte zwischen 60,1 und 90 U/ml waren bei vier Patientinnen zu messen. Konzentrationen über 90,1 U/ml wiesen vier Frauen auf.

5.2.13. Endokriner Status

Beim immunhistochemischen Nachweis von Östrogenrezeptoren kam es zu folgendem Ergebnis: bei 28 Frauen waren >80% der Zellen Hormonrezeptor-positiv; zwischen 51 und 80% positive Zellen wurde im Tumorgewebe von 18 Frauen gefunden; elf Patientinnen hatten 11-50% rezeptorpositive Zellen; bei sieben Frauen lag der Anteil positiver Zellen nur zwischen 1 und 10% und 15 Patientinnen waren Östrogenrezeptor-negativ. In sieben Fällen wurde keine Angabe bezüglich des Östrogenrezeptorstatus getroffen.

Beim Nachweis der Expression von Progesteronrezeptoren wurde folgendes Resultat ersichtlich: neunzehn Frauen wiesen > 80% Progesteronrezeptor-positive Zellen auf;

16 Patientinnen hatten einen Anteil Rezeptor-positiver Zellen zwischen 51 und 80%; 11 – 50% positive Zellen wurden im Tumorgewebe von 22 Frauen gefunden; bei neun Patientinnen exprimierten nur 1-10% der Zellen den Progesteronrezeptor und bei vierzehn Frauen ergab sich ein negativer Progesteronrezeptorstatus.

Bei der Feststellung des gesamten Hormonrezeptorstatus gingen wir von Positivität aus, wenn entweder der Progesteron- oder der Östrogenrezeptorstatus größer 10% war bzw. beide dieses Kriterium erfüllten. Somit lag bei fünfundsechzig Frauen Rezeptorpositivität vor. Fünfzehn Patientinnen wiesen einen negativen Hormonrezeptorstatus auf und bei sechs Frauen konnte der Status aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmt werden.

Lag ein positiver Rezeptorstatus vor, so kam es, wie in Abbildung 10 dargestellt, zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (69,2 vs. 40,3 Monate, $p=0,014$). Ebenso ergab sich bei Patientinnen mit positivem Steroidhormonrezeptorstatus eine signifikant höhere rezidivfreie Zeitspanne (37 Monate) gegenüber Frauen mit keiner oder nur geringer Expression der Hormonrezeptoren (10,7 Monate, $p=0,003$).

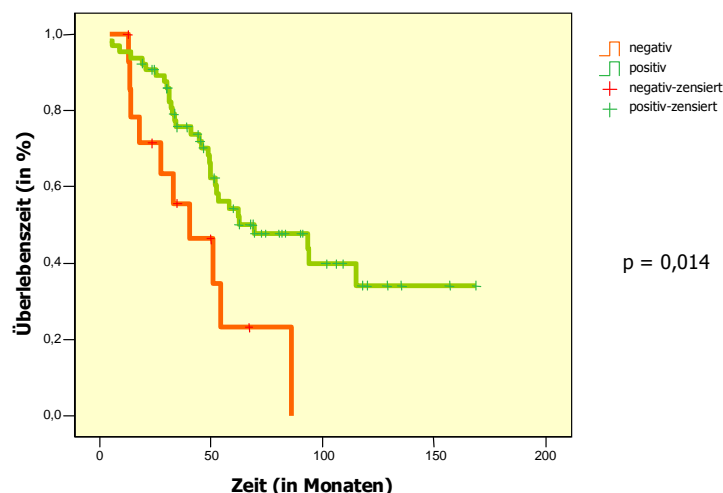


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Steroidhormonrezeptorstatus

5.3. Krankheitsverlauf

5.3.1. Auftreten von Rezidiven

Zweiundfünfzig Patientinnen blieben während des beobachteten Krankheitsverlaufes rezidivfrei.

Vierunddreißig Frauen entwickelten ein Rezidiv:

Bei drei Frauen wurde ein lokoregionäres Rezidiv festgestellt.

Sieben Patientinnen entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung sowohl ein lokoregionäres Rezidiv als auch eine Metastasierung.

In 24 Fällen war als Erstrezidiv eine Metastasierung zu verzeichnen. Insgesamt trat in 31 Fällen eine Metastasierung auf.

Die Manifestationsorte der zuerst aufgetretenen Metastasen sind wie folgt verteilt:

- Knochen 12
- Lunge 9
- Leber 4
- Gehirn 2
- Lymphknoten 1
- Haut 1
- Ovar 1

Ein Erstmanifestationsort ist unbekannt. Fest steht bei dieser Patientin nur, dass Metastasen vorhanden gewesen sein müssen, da sie am metastasierendem Mammakarzinom verstarb.

Bei einzelnen Patientinnen traten bis zu sechs unterschiedliche Metastasenlokalisationen auf. Elf Patientinnen hatten an mindestens drei Manifestationsorten Metastasen.

Die Verteilung der Manifestationsorte aller Metastasen ist im folgenden dargestellt:

• Knochen	17
• Lunge	16
• Leber	12
• Lymphknoten	6
• Gehirn	7
• Pleura	3
• Dünndarm	1
• Meningen	1
• Ovar	1

Die mediane Zeit vom Diagnosedatum bis zum Auftreten von Metastasen betrug bei den einunddreißig Patientinnen mit Metastasen 16,6 Monate (95% CI: 12,8 – 20,3 Monate). Neunundzwanzig von ihnen verstarben an ihrem fortgeschrittenem Tumorleiden. Die mediane Zeit vom Auftreten der Metastasen bis zum Tod betrug 15,7 Monate (95% CI: 11,8 – 19,6 Monate).

Zwei Patientinnen waren 50 bzw. 20 Monate nach Erstdiagnose der Metastasierung noch am Leben.

5.3.2. Zustand der Patientinnen zum letzten Informations-Zeitpunkt

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 47 Patientinnen. Davon verstarben siebenundzwanzig mit ihrer Krankheit, 20 Frauen sind krankheitsfrei verstorben.

39 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der jeweiligen letzten Information am Leben. Davon waren 33 Frauen derzeit ohne Krankheitssymptome. Sechs Patientinnen lebten zu diesem Zeitpunkt mit der Krankheit.

5.4. Allgemeine prognostische Aussagen

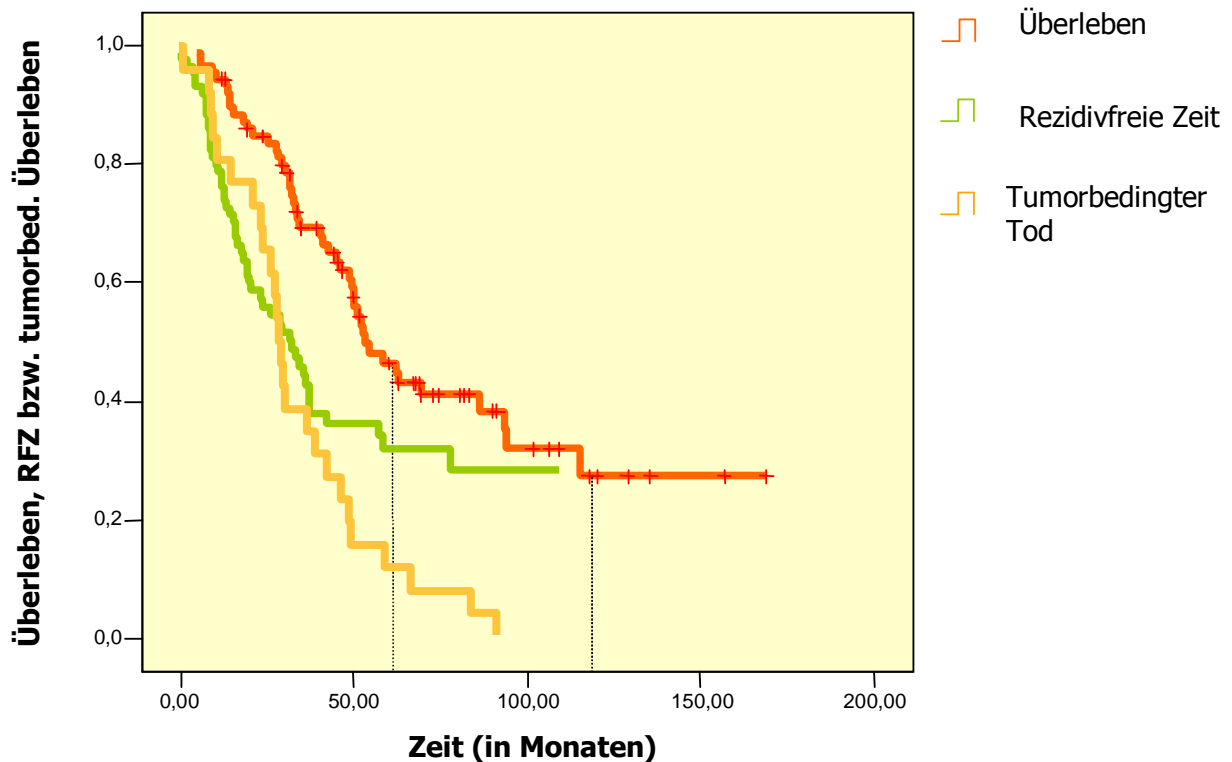


Abbildung 11: Überleben, rezidivfreie Zeit und Überleben bei tumorbedingtem Tod

Die in Abbildung 11 dargestellten Kurven ermöglichen eine Beurteilung des Outcomes der Patientinnen:

Das mediane Überleben beträgt 53 Monate (95% CI: 40 – 66 Monate). Dies entspricht einer medianen Überlebenszeit von etwa 4 ½ Jahren für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs.

Die mediane rezidivfreie Zeit der 81 operierten Patientinnen beträgt 32,9 Monate (Median, 95% CI: 24,6 – 41,3 Monate).

Siebenundzwanzig Patientinnen verstarben mit ihrer Krankheit – dies werteten wir als tumorbedingten Tod. Das mediane Überleben der davon betroffenen Patientinnen betrug 32,4 Monate (95% CI: 30 – 34,7 Monate).

Die Jahresüberlebensraten sind im folgenden dargestellt:

- 1-JÜR: 85%
- 2-JÜR: 69%
- 3-JÜR: 62%
- 4-JÜR: 46%
- 5-JÜR: 41%

5.5. Analyse der Therapien und deren Nutzen

5.5.1. Verteilung und Abfolge der Primärtherapien

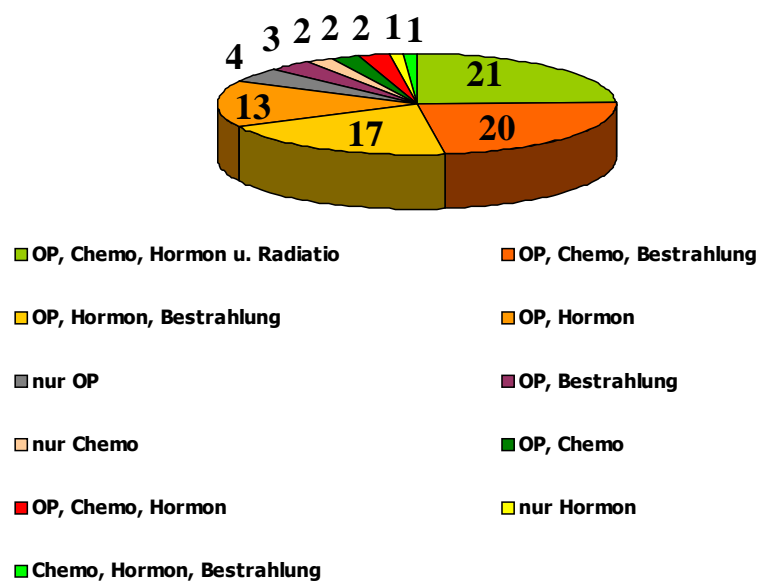


Abbildung 12: Verteilung der Primärtherapien

In der oben stehenden Grafik ist zusammengefasst, wie häufig verschiedene Therapiekombinationen angewendet wurden.

In der folgenden Tabelle wird auf die zeitliche Abfolge dieser Therapien eingegangen. Die Einordnung der Hormontherapie in den Therapieablauf wurde hierbei nicht berücksichtigt, da sich ansonsten eine zu große und nicht aussagekräftige Fülle an verschiedenen Abfolgen ergeben hätte.

Tabelle 2: Zeitliche Abfolge der Primärtherapie

OP→ Bestrahlung	20
OP→Chemo→Bestrahlung→Chemo	18
Nur OP	17
OP→Chemo→Bestrahlung	12
Chemo→OP→Chemo→Bestrahlung	5
Chemo→OP→Bestrahlung	3
Chemo→OP→Bestrahlung→Chemo	3
Nur Chemo	2
Chemo→OP	2
OP→Chemo	2
Nur Hormontherapie	1
Chemo→Bestrahlung	1

5.5.2. Neoadjuvante Therapie

Bei 15 Patientinnen erfolgte eine neoadjuvante Therapie. Die einzelnen Behandlungsstrategien sind in folgender Tabelle aufgelistet:

Tabelle 3: Neoadjuvante Therapie

<u>Art der neoadjuvanten Therapie</u>	<u>Zeitraum</u>	<u>OP</u>	<u>Ansprechen</u>
Tamoxifen 20 mg/d	09/98 – 01/99	Mastektomie 28.01.99	Kein Ansprechen NC
4 Zyklen Epirubicin, Cyclophosphamid	03-05/02	Mastektomie 04.06.02	Vollremission CR
3 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	02-03/94	Mastektomie 13.04.94	Kein Ansprechen NC
PREPARE-Studie (1-3=Epirubicin; 4-6= Paclitaxel; 7 = CMF)	10/03-02/04	Mastektomie 26.02.04	Progression PD
6 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	10/03-02/04	Mastektomie 17.04.04	Kein Ansprechen NC
6 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	10/03-02/04	Mastektomie 17.03.04	Teilremission PR
4 Zyklen Epirubicin, Paclitaxel	03-06/00	Mastektomie 04.07.00	Teilremission PR
PREPARE-Studie (3xEpirubicin, 3xPaclitaxel, 3xCMF)	09/03-02/04	Mastektomie 10.03.04	Kein Ansprechen NC
4 Zyklen Epirubicin, Cyclophosphamid	07-09/02	Quadrantenresektion 04.10.02	Kein Ansprechen NC
Tamoxifen und Anastrozol	Seit 02/00	Mastektomie 18.08.00	Progression PD
4 Zyklen Epirubicin, Paclitaxel	11/00-01/01	Mastektomie 07.02.01	Kein Ansprechen NC

4 Zyklen Epirubicin, Paclitaxel	08-09/01	Mastektomie 06.11.01	Kein Ansprechen NC
4 Zyklen Epirubicin, Cyclophosphamid	12/00-02/01	Mastektomie 13.03.01	Kein Ansprechen NC
4 Zyklen Epirubicin, Paclitaxel	10-12/00	Mastektomie 31.01.01	Vollremission CCR/pPR
4 Zyklen Epirubicin, Cyclophosphamid	08-10/04	Mastektomie 10.11.04	?

Bei der letzten Patientin konnte keine Aussage zum Ansprechen getroffen werden, da keine Informationen dazu in der Akte aufzufinden waren.

Bei den verbleibenden 14 Patientinnen erfolgte zwei mal ein Fortschreiten der Erkrankung unter der neoadjuvanten Therapie.

Bei acht Patientinnen ergab sich keine Änderung des Zustandes (NC, weniger als 50% Remission, nicht mehr als 25% Fortschreiten der Erkrankung) und bei zwei Frauen war eine Teilremission (Rückbildung > 50%) zu beobachten.

Die vollständige Tumorrückbildung war in zwei Fällen zu erkennen. Davon waren bei einer Frau auch pathologisch keine Tumorzellen mehr nachweisbar; die andere Patientin erlangte eine klinische Vollremission, pathologisch waren kaum noch Tumorzellen zu finden.

In Abbildung 13 sind die Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne neoadjuvante Therapie dargestellt. Patientinnen ohne neoadjuvante Therapie erreichten eine mediane Überlebenszeit von 58,5 Monaten (95% CI: 41,8 – 75 Monate). Die 15 Patientinnen, welche neoadjuvante Therapie erhielten, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 50 Monaten (95% CI: 5,3 – 94,8 Monate). Dieser Unterschied lässt im log-rank Test einen Trend ($p=0,078$) zu längerem Überleben in der Gruppe von Patientinnen ohne Anwendung der neoadjuvanten Therapie erkennen.

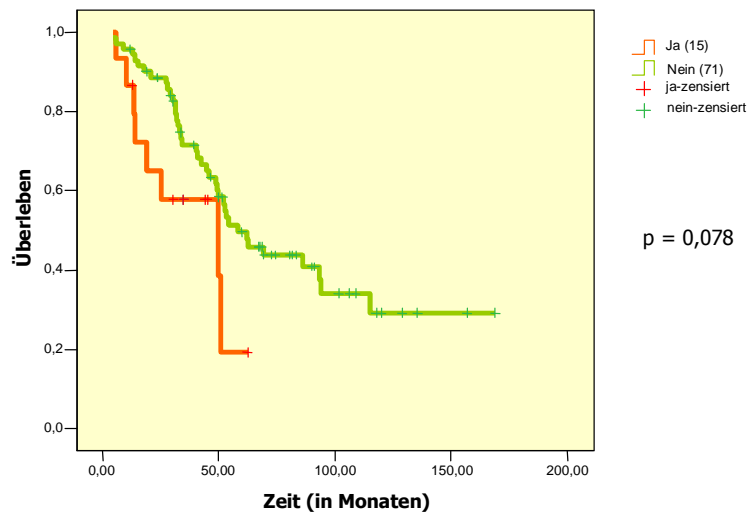


Abbildung 13: neoadjuvante Therapie - Überlebenszeit

Die rezidivfreie Zeit der fünfzehn neoadjuvant therapierten Frauen beträgt 16,4 Monate (95%CI: 10,3 – 22,4 Monate). Frauen ohne primär systemische Therapie erreichten eine mediane rezidivfreie Zeit von 37 Monaten (95% CI: 26,5 – 47,3 Monate). Das Ergebnis zeigte im log-rank test keine statistische Signifikanz ($p=0,14$).

Im Vergleich der beiden Gruppen neoadjuvante Therapie/keine primär systemische Behandlung waren die initialen Tumordurchmesser der neoadjuvant Therapierten erheblich höher (7,5cm vs. 5cm im Median; $p=0,04$).

5.5.3. Chirurgische Therapie

5.5.3.1. Art der Operation

In 76 Fällen unterzogen sich die Patientinnen einer Mastektomie.

In 5 Fällen wurde brusterhaltend operiert (4 x Segmentresektion, 1 x Quadrantenresektion) – in einem dieser Fälle erfolgte die OP nach neoadjuvanter Therapie. Die brusterhaltende Therapie erfolgte auf den jeweiligen ausdrücklichen Patientenwunsch.

In 5 Fällen erfolgte primär keine Operation:

Drei Patientinnen lehnten diese ab, wovon eine sich jedoch nach 2 ½ Jahren zu einer Mastektomie entschloss.

Bei einer Patientin erfolgte nur die Lymphknotenexstirpation. Da bei ihr zunächst im Rahmen eines CUP-Syndroms nur die axillären Lymphknoten auffällig waren, erfolgte deren Exstirpation und nach der histologischen Zuordnung zu einem Mammakarzinom auch eine Probeexzision aus einem nun entdecktem suspekten Brustareal. Der Tumor wurde als T4c N2 M0 klassifiziert. Die Patientin lehnte die weitere operative Therapie ab.

Bei einer anderen Patientin wurde eine OP aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht empfohlen.

Die fünf Patientinnen ohne Operation überlebten im Median 28,35 Monate, Frauen mit brusterhaltender Therapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 48,8 Monaten und die 76 Patientinnen mit Mastektomie wiesen eine Überlebenszeit von 58,5 Monaten auf. Beide operativen Verfahren waren der Unterlassung einer Therapie im Bezug auf das erreichte Überleben signifikant überlegen. Hingegen erwiesen sich die Unterschiede im Überleben und im rezidivfreien Intervall (32,9 Monate ME (76) vs. 25,7 Monate BET (5); $p=0,7$) zwischen einer brusterhaltenden Therapie und der Mastektomie als statistisch nicht signifikant.

5.5.3.2. Beurteilung der Resektionsränder

Eine R0-Resektion des Tumors konnte bei 65 Patientinnen erfolgen. Bei zehn Patientinnen war nach der Operation mikroskopisch und bei einer Frau makroskopisch ein Tumorrest vorhanden.

In sechs Fällen erfolgte hierzu keine Angabe und bei vier Frauen fand keine Operation statt.

Bei vorhandenen Tumorresten trat in unserem Patientengut eher ein Rezidiv ein als bei vollständig im Gesunden entfernten Malignomen (28,9 vs. 34,2 Monate, $p=0,138$). Die Patientinnen mit einer Entfernung des Tumors im Gesunden überlebten durchschnittlich 86 Monate (95% CI: 51 – 121,2 Monate). War mikroskopisch oder makroskopisch ein Tumorrest nachzuweisen, sank die mediane Überlebenszeit auf 42,7 Monate (95%CI: 31,6 – 53,9 Monate). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,046$).

5.5.4. Chemotherapie

Neunundvierzig Patientinnen erhielten eine Chemotherapie, die entweder aus dem CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), aus anthrazyklinhaltigen Schemata wie FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) und in einigen Fällen aus Taxan-haltigen Schemata bestand. Von insgesamt dreizehn neoadjuvant mit Chemotherapie behandelten Patienten erhielten vier nur die neoadjuvante Therapieform, neun wurden zusätzlich noch adjuvant chemotherapeutisch behandelt.

Patientinnen, welche keine Chemotherapie erhielten waren oft schon älter, in mäßigem bis schlechten Allgemeinzustand, oder lehnten diese Form der Behandlung ab.

Frauen ohne Chemotherapie überlebten 58,5 Monate (95% CI: 40,7-76,2 Monate), während Patientinnen mit Chemotherapie 52,9 Monate (95% CI: 47,3-58,6 Monate; $p=0,97$) Überlebenszeit aufwiesen. Die rezidivfreie Zeit ohne chemotherapeutische Intervention betrug 57,2 Monate, mit Chemotherapie betrug sie 28,8 Monate ($p=0,21$). Beide Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz.

Interessanterweise bestand sowohl eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Metastasierung bei Patientinnen mit Chemotherapie gegenüber Frauen ohne chemotherapeutische Intervention (89 vs. 127 Monate, $p = 0,009$) als auch eine verkürzte lokalrezidivfreie Zeit bei chemotherapierten Patientinnen (130 vs. 149 Monate, $p=0,026$).

5.5.5. Sandwich – Therapie

Die Sandwich – Therapie ist eine Behandlungsform, bei der etwa nach der Hälfte der geplanten Chemotherapiezyklen die Bestrahlung erfolgt. Die 18 Patientinnen, welche eine solche Therapie erhielten, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 69,2 Monaten (95% CI: 39,5 – 99 Monate). Patientinnen ohne Sandwich-Therapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 53 Monaten (95% CI: 45 – 56,3 Monate; $p=0,28$).

Das mediane rezidivfreie Intervall betrug bei mittels Sandwich-Therapie behandelten Frauen (18) 31,7 Monate (95% CI: 15,5 – 48 Monate). Bei den achtundvierzig kurativ behandelten Patientinnen ohne diese Therapieform betrug sie 32,9 Monate (95% CI: 21 – 45 Monate); $p=0,73$.

Bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit verkürzte sich das rezidivfreie Intervall signifikant unter Sandwich-Therapie im Vergleich zu Patientinnen ohne diese Therapieform (118 vs. 142 Monate, $p=0,039$).

5.5.6. Endokrine Therapie

26 Frauen erhielten keine Hormontherapie. Eine alleinige Hormongabe ohne Chemotherapie wurde 31 Patientinnen zuteil. Chemoendokrin wurden 29 Patientinnen behandelt.

Tamoxifen erhielten 44 Patientinnen, in 14 Fällen wurde nach primärer Tamoxifen-Behandlung ein Aromataseinhibitor verordnet. Zwei mal bestand die Behandlung von Anfang an aus einem Aromataseinhibitor.

Die strahlentherapeutisch induzierte Ovariectomie erfolgte bei zwei Patientinnen.

Bei den Überlebensanalysen bezüglich der Hormontherapie unterteilten wir zum einen Patientinnen ohne Hormontherapie, Frauen mit alleiniger Hormontherapie und Patientinnen, die sowohl endokrin als auch mit Chemotherapie behandelt wurden:

Patientinnen ohne Hormongabe überlebten im Median 54,4 Monate (95% CI: 20,8 – 88 Monate).

Frauen, welche eine alleinige Hormontherapie ohne chemotherapeutische Behandlung erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 58,5 Monaten (95% CI: 16 – 101 Monate).

Bei chemoendokrin behandelten Patientinnen beträgt die mediane Überlebenszeit 52,1 Monate (95% CI: 47 – 57 Monate).

Das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz.

Eine andere Überlebensanalyse unterteilte die Frauen in solche ohne und jene mit Hormontherapie:

Frauen ohne Hormontherapie überlebten im Median 54,4 Monate.

Wurden die Patientinnen endokrin behandelt, betrug die mediane Überlebenszeit 53 Monate (95% CI: 33 – 73 Monate). Mit $p=0,312$ wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Die rezidivfreie Zeit erniedrigte sich bei den 24 operierten Frauen ohne Hormontherapie (19,9 Monate; 95% CI: 0 – 46,6 Monate) um mehr als ein Jahr gegenüber den dreiundvierzig Patientinnen mit endokriner Behandlung (35,5 Monate; 95% CI: 27,2 – 43,7 Monate; $p=0,4$).

5.5.7. Strahlentherapie

Insgesamt wurden zweiundsechzig Frauen im Bereich der Thoraxwand und der Lymphabflussgebiete bestrahlt.

Eine Boostaufsättigung im Bereich des Tumorbetts wurde bei fünf Frauen durchgeführt: davon waren drei brusterhaltend operiert worden. Bei einer Frau erfolgte der Boost auf den Tumor bei unterlassener Operation wegen schlechtem Allgemeinzustand und eine andere Patientin mit stark erhöhtem Lokalrezidivrisiko bekam eine Boostaufsättigung des Tumorbettes nach Mastektomie.

Sowohl im rezidivfreien als auch im gesamten Überleben hatten Frauen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, große Vorteile:

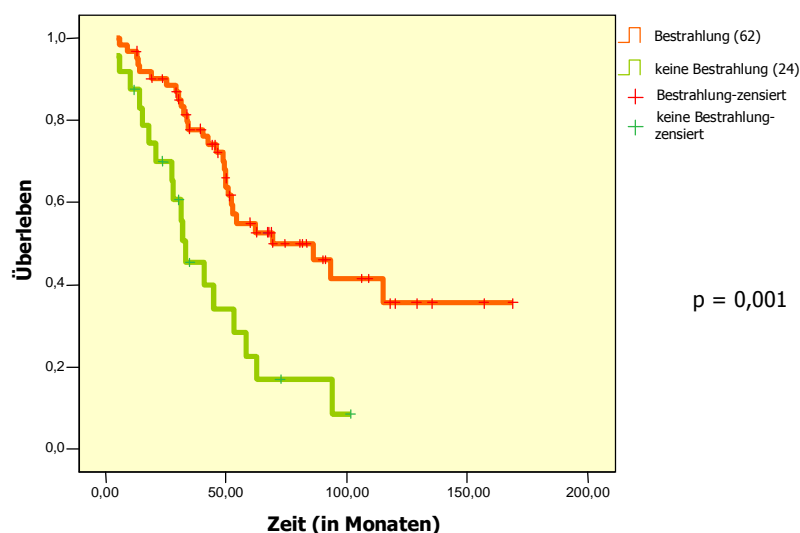


Abbildung 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer Bestrahlungstherapie

Wie in Abbildung 14 verdeutlicht, erreichten die 24 Patientinnen, die keine Bestrahlung erhielten, eine wesentlich kürzere mediane Überlebenszeit (32,9 Monate; 95% CI: 21 – 45 Monate), als Patientinnen mit Bestrahlungstherapie (69,2 Monate; 95% CI: 28,8 – 109,7 Monate).

Dieses Ergebnis zeigt seine Signifikanz im Log Rank – Test ($p=0,001$).

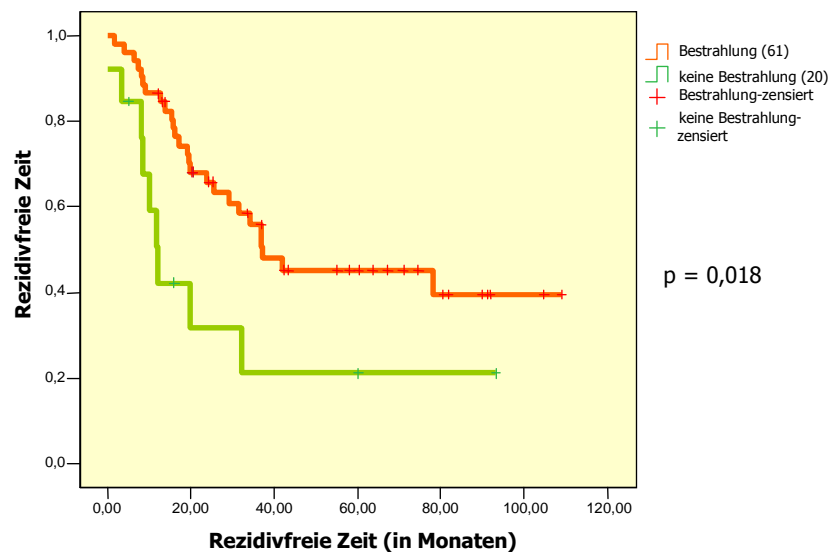


Abbildung 15: Rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit von einer Bestrahlungstherapie

Ähnliche Benefite durch die Bestrahlung zeigten sich auch bezüglich des in Abbildung 15 dargestellten krankheitsfreien Zeitraumes.

Patientinnen ohne Radiatio hatten ein durchschnittliches rezidivfreies Intervall von 12,3 Monaten (95% CI: 2,4 – 22,2 Monate). Hingegen erreichten Frauen mit Bestrahlungstherapie eine durchschnittliche rezidivfreie Zeit von 36,9 Monaten (95% CI: 30,1 – 43,7 Monate). Dieses Ergebnis stellt sich im Log Rank – Test mit $p=0,02$ ebenfalls als signifikant dar.

5.6. Ergebnisse der multivariaten Analyse

5.6.1. Überlebenszeit

In die Berechnung der Prognosefaktoren hinsichtlich des beobachteten Überlebens wurden aufgrund der Ergebnisse der univariaten Analysen folgende Faktoren aufgenommen: Alter (< 60 , ≥ 60), Karnofsky-Index (≤ 70 , > 70), Exulzeration, Hormonrezeptorstatus, Bestrahlung, Resttumor.

Als einziger unabhängiger Prognosefaktor auf das Überleben konnte der Karnofsky-Index zum Aufnahmezeitpunkt ermittelt werden ($p=0,014$; Risiko zu sterben wenn Karnofsky-Index $\leq 70 = 2,38$ ($1,2 - 4,77$)).

5.6.2. Auftreten von Rezidiven

In der univariaten Berechnung der Einflussgrößen auf das rezidivfreie Intervall stellten sich der Karnofsky-Index, die Strahlentherapie, der Hormonrezeptorstatus und die Exulzeration des Tumors als signifikant dar. Sie wurden mit in die multivariate Analyse einbezogen.

Als unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf das rezidivfreie Überleben stellten sich die Exulzeration des Tumors ($p=0,002$) und ein Verzicht auf eine Bestrahlung ($p=0,007$) dar.

Das Risiko eines Rezidives lag bei exulzerierten Tumoren 3 mal höher ($1,5 - 6,0$) als bei nicht exulzerierten.

Verzichtete man im Therapiekonzept auf eine Radiotherapie, so hatten nicht bestrahlte Frauen ein 2,75fach erhöhtes Rezidivrisiko ($1,4 - 5,4$) gegenüber bestrahlten Patientinnen.

5.6.2.1. Auftreten von Lokalrezidiven

Im univariaten Modell mit signifikantem Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben und somit Bestandteil der multivariaten Analyse waren die Sandwich- und die Chemotherapie.

Keiner dieser genannten Einflussfaktoren konnte als unabhängige prognostische Größe auf das lokalrezidivfreie Überleben ermittelt werden.

5.6.2.2. Auftreten von Metastasen

Ein signifikanter Einfluss in der univariaten Analyse auf das Auftreten von Metastasen konnte für das pathologische Grading des Tumors und für die Chemotherapie nachgewiesen werden. In der multivariaten Analyse stellte sich das Grading ($p=0,009$) als unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten von Metastasen heraus: Patientinnen mit einem G3-Tumor hatten ein 4,14faches Risiko (1,4 – 12) für das Auftreten von Metastasen gegenüber Frauen mit G2-Tumoren.

6. Diskussion

In dieser Arbeit werteten wir retrospektiv die Krankheitsverläufe von 86, an lokal fortgeschrittenem, jedoch noch nicht metastasiertem Brustkrebs leidenden, Patientinnen aus.

6.1. beobachtetes Überleben

Bei einem medianen follow-up von 77 Monaten betrug das beobachtete Überleben unserer Patientinnen 53 Monate (95% CI: 40 – 66 Monate). 41% der Patientinnen waren fünf Jahre nach Diagnosestellung am Leben.

Um die in unserer Studie ermittelten Daten zu vergleichen, möchte ich auf eine epidemiologische Arbeit des Tumorregisters München (Engel et al. 2003) eingehen.

Von 1978 bis 1998 wurden im Tumorregister München 22.052 Brustkrebserkrankungen registriert. Der Anteil von T3 und T4 – Tumoren betrug 9,9%, was auch mit unseren Daten in etwa übereinstimmt. Die 5 – Jahresüberlebensrate wird für T3,4 – Malignome mit 61,5% bzw. 47,1% angegeben. Diese betragen in unserer Studie für T3 49% und für T4 38%. Die Verminderung der Überlebensraten unserer Patientinnen im Vergleich zu denen des Tumorzentrums München könnte zum einen in der naturgemäß kürzeren Nachbeobachtungszeit, insbesondere von erst nach 2000 erkrankten Patientinnen, begründet sein. Zudem liegt eine wahrscheinliche Ursache in dem höheren Anteil von G3-Malignomen bei den von uns untersuchten Frauen (62%; TZ München 55%).

Andere Studien, welche explizit Tumoren mit einer Größe über 5cm oder haut- bzw. brustwandinfiltrierende Malignome untersuchen, konnten nicht gefunden werden, so dass eine direkte Gegenüberstellung mit den entsprechenden Schlussfolgerungen nicht möglich erscheint.

6.2. Tumor- und patientenabhängige Faktoren

Die jüngeren Patientinnen (<60 Jahre) wiesen in unserer Studie eine signifikant erhöhte Überlebenszeit auf. Es war jedoch kein Unterschied in den rezidivfreien Zeiten der beiden Gruppen zu erkennen. Dieser scheinbare Benefit ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei den älteren Frauen die Zahl der nicht auf den Brustkrebs zurückzuführenden Todesfälle höher ist als bei Patientinnen, welche das 60. Lebensjahr noch nicht überschritten haben.

Der Allgemeinzustand unserer Patientinnen zum Aufnahmezeitpunkt stellte sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als bedeutender Prognosefaktor heraus. Bezüglich des Überlebens stellte sich der Karnofsky-Index als einzige unabhängige prognostische Größe dar. Ein niedriger Allgemeinzustand erhöhte das Risiko zu sterben um mehr als das Doppelte. Wir fanden bei der Suche nach anderen Studien mit Bezug auf den Einfluss des Allgemeinzustandes auf das Überleben, keine, die diese logisch erscheinende Tatsache bestätigte.

Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss von Tumorgröße und Nodalstatus auf die Prognose des Brustkrebses beschäftigten erhielten folgende, nur indirekt mit unseren Resultaten zu vergleichende, Ergebnisse:

Patientinnen mit Tumoren größer 5cm haben eine 5 – Jahresüberlebensrate von 62%, sind dazu mehr als vier Lymphknoten befallen sinkt diese Rate auf 45% ab (Carter et al. 1989). Eine frühere Untersuchung beschäftigte sich mit Tumoren, deren Durchmesser über 6cm maß: gingen diese Malignome ohne Lymphknotenbefall einher, betrug die 5 – JÜR 75%. Bei zusätzlichen tumorinfiltrierten Nodii sank die 5 – JÜR auf 27% (Fisher B et al. 1969).

Auch in anderen Arbeiten konnte der signifikante Einfluss von Tumorgröße und Nodalstatus auf die Prognose der Patientinnen gezeigt werden (Montero et al. 2005, Valagussa et al. 1978).

Diese anerkannten Prognosefaktoren zeigten in unserer Analyse zwar einen Unterschied der Überlebens- und rezidivfreien Zeiten, jedoch wiesen diese keine Signifikanz auf.

Ein positiver Hormonrezeptorstatus wies in unserer Arbeit sowohl im Gesamt- als auch im rezidivfreien Überleben einen signifikanten prognostischen Vorteil auf.

Mehrere Analysen bestätigten die hohe prognostische Wertigkeit des Rezeptorstatus hinsichtlich des Überlebens und der rezidivfreien Zeit (Benner et al. 1988, Fisher et al. 1988, Kreienberg et al. 2002, von Minckwitz 2005).

Das pathologische Grading des Tumors stellte sich in unserem Patientenkollektiv als unabhängiger Einflussfaktor auf die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen dar. Das Risiko einer Patientin mit G3-Tumor eine Metastasierung zu entwickeln, war gegenüber einer Frau mit der pathologischen Einstufung in G2 um das Vierfache erhöht.

In der Literatur ist das Grading als wichtiger Prognoseparameter anerkannt (Fisher ER et al. 1990, von Minckwitz 2005).

Die Exulzeration des Tumors ist ein selbstständiger prognostischer Faktor hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls. Durch ein Durchbrechen des Tumors durch die Haut, erhöht sich das Risiko eines Krankheitsrückfalles um das Dreifache.

In der Literatur wurde bislang nicht über diesen Zusammenhang berichtet.

6.3. Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses

6.3.1. Effekte der neoadjuvanten Therapie

Die primäre (neoadjuvante) Chemotherapie wurde lange Zeit bei inoperablen Karzinomen angewandt. Heute werden auch primär operable Tumoren zunächst mit einer Chemotherapie behandelt, um den Tumor zu verkleinern und so brusterhaltend operieren zu können.

In unserem Patientenkollektiv erhielten 13 Patientinnen eine primäre Chemotherapie und zwei Frauen wurde eine neoadjuvante Hormontherapie zuteil.

Patientinnen, die neoadjuvant behandelt wurden, hatten eine geringere Überlebenszeit als solche mit adjuvanten Therapieregimes (50 versus 58,5 Monate, $p=0,078$).

Eine Hypothese zur Erklärung dieses Sachverhaltes ist, dass die Prognose der neoadjuvant therapierten Patientengruppe durch die teils monströsen Tumoren bereits initial schlechter war. Somit wäre nicht von einer Verschlechterung der Prognose durch die neoadjuvante Behandlung auszugehen, sondern von einem prognostisch ungünstigen Ausgangspunkt der primär systemisch Therapierten.

Der Nutzen der neoadjuvanten Therapie liegt vor allem in der Ermöglichung der Operation bei primär inoperablen Tumoren, verbesserter Operabilität bei lokal fortgeschrittenen Befunden und der Erhöhung der Rate brusterhaltender Therapien.

Die Steigerung der Anzahl brusterhaltender Operationen ist belegt (Fisher et al. 1997, Schwartz et al. 2004, Taghian et al. 2006). Es existieren aber Studienergebnisse die zeigen, dass bei Tumoren, die primär mittels Mastektomie entfernt werden sollten, deren Größe jedoch durch neoadjuvante Therapie so weit reduziert wurde, dass eine BET möglich war, ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko und eine erniedrigte Überlebenszeit resultieren (Shenkier et al. 2004).

Auch in einigen anderen Studien konnte ein Anstieg der Lokalrezidivrate unter neoadjuvanter Therapie beobachtet werden (Mauri et al. 2005, Mauriac et al. 1991 und 1999). Dies ist höchstwahrscheinlich als Folge der vermehrt ausgeführten brusterhaltenden Therapien zu werten. In einer indischen Studie (Viswambharan et al. 2005) wurde bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Lumpektomie vor der definitiven Mastektomie simuliert. Insgesamt waren 47% der Ränder mit Tumorzellen infiltriert. War der Tumor auch nach der Chemotherapie noch größer als vier Zentimeter betrug der Anteil positiver Schnittränder sogar 77%!

In den meisten bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien konnte eine Äquivalenz der primär systemischen gegenüber der adjuvanten Therapie bezüglich der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit nachgewiesen werden (Deo et al. 2003, Fisher B et al. 1998, Kaufmann et al. 2003, Mauri et al. 2005, Mauriac et al. 1999, van der Hage et al. 2001).

In einer Metaanalyse (Mauri et al. 2005) wurden neun randomisierte Studien hinsichtlich der Gegenüberstellung adjuvante – neoadjuvante Therapie mit insgesamt 3946 Patientinnen zusammenfassend ausgewertet. Der Anteil der an lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankten Patientinnen ist jedoch gering.

Es ergab sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens und der rezidivfreien Zeit in den beiden Gruppen. Die neoadjuvante Therapie war allerdings mit einem erhöhtem Lokalrezidivrisiko (RR 1,22) assoziiert. In der Gruppe mit neoadjuvanten Therapieschema trat kein gesteigertes Risiko für Tod, Progression oder Metastasierung auf.

Es wurde bis jetzt nur eine randomisierte Studie (Scholl et al. 1994) mit einem Überlebenszeitvorteil zu Gunsten der neoadjuvanten Therapie (86% vs. 78%, $p=0,039$) publiziert. Im adjuvanten Arm erfolgte hier allerdings ein äußerst zurückhaltendes Vorgehen: die Tumoren wurden zunächst bestrahlt und nur bei histopathologisch nachweisbaren Tumorresten wurde eine Operation initiiert. Dieser scheinbare Vorteil ist wahrscheinlich eher aufgrund der aggressiveren Therapie im neoadjuvanten Arm zutage getreten.

In einer Studie von Deo et al. wurden 101 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs im Stadium T4b, N0-2, M0 randomisiert. Im ersten Arm erfolgten drei Zyklen Chemotherapie jeweils vor und nach dem operativen Eingriff. Im zweiten Arm der Studie wurde primär operiert und dann sechs Zyklen des gleichen Chemotherapieregimes wie im ersten Arm verabreicht. Die Bestrahlung erfolgte in beiden Gruppen nach Abschluss der Chemotherapie.

Die Gesamtüberlebenszeit und die rezidivfreie Zeit unterschieden sich in dieser Studie nach 25 Monaten zugunsten der adjuvanten Therapie (OS 82% vs. 76% und RFZ 76% vs. 61%). Das Ergebnis war jedoch mit $p=0,18$ nicht signifikant und lässt somit keine Verallgemeinerung zu.

Die Autoren äußern die Befürchtung, dass die Bevorzugung der neoadjuvanten Therapie an Stelle der definitiven Tumorentfernung mittels OP, beim primär operablen lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika und zu nachfolgender systemischer Metastasierung führen könnte. Zudem besteht die Gefahr, dass durch die Toxizität der

Chemotherapie ein zunächst als operabel eingestufte Patient aufgrund der Nebenwirkungen in eine vorübergehende inoperable Phase kommt, die die überaus wichtige definitive Tumorentfernung noch weiter hinauszögert.

In einer anderen Studie (Kim et al. 2004), die jedoch nur retrospektiv an fünfundzwanzig Patientinnen mit LABC durchgeführt wurde, wurde eine höhere Metastasierungsrate bei neoadjuvant im Vergleich zu adjuvant mit anthrazyklinhaltigen Chemotherapeutika behandelten Patientinnen festgestellt (35% vs. 11,1%). Hier ist jedoch die Aussagekraft durch die geringe Fallzahl und uneinheitliche Therapieregimes stark eingeschränkt.

Je besser das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie, desto stärker wird das Outcome der Patientinnen positiv beeinflusst (Bonadonna G et al. 1998, Mauri D et al. 2005, Schwartz et al. 1987). Insbesondere bei kompletter Remission des Tumors besteht ein großer Benefit bezüglich des rezidivfreien Intervalls und der Gesamtüberlebenszeit (Fisher et al. 1998, Newman 2004, Schwartz et al. 2004). Das Ausmaß des Ansprechens verhält sich jedoch umgekehrt proportional zur Größe des Tumors: je größer also die Geschwulst, desto geringer ist die zu erwartende Chemosensitivität und damit ein Schrumpfen des Tumors (Bonadonna et al. 1990). Daraus könnte man schließen, dass die Chemosensitivität bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs im Allgemeinen nur gering ist und damit durch Verzögerung effektiverer Maßnahmen wie der operativen Tumorentfernung eine Verschlechterung des Endergebnisses durch Anwendung der neoadjuvanten Therapie bewirkt wird.

Insbesondere in Bezug auf den lokal fortgeschrittenen Brustkrebs – dem Hauptanwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie – bestehen große Wissenslücken hinsichtlich der Auswirkungen dieser Behandlung auf rezidivfreie Zeit und Gesamtüberleben. Momentan gibt es nicht genügend Studien über lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. Sicherlich stellt hier die geringe Inzidenz des LABC in den westlichen Ländern das Hauptproblem dar. Dennoch ist es notwendig, baldmöglichst prospektive randomisierte Studien zu dieser schweren Erkrankung zu initiieren. Zur Zeit sind – bis auf ein eventuell verbessertes kosmetisches Resultat – weder Vor- noch Nachteile der neoadjuvanten Therapie bekannt. Die meisten

randomisierten Studien zum Vergleich der neoadjuvanten mit der adjuvanten Therapie wurden jedoch hauptsächlich an Patientinnen im Stadium I oder II durchgeführt; der Anteil von Frauen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs war meist gering.

Da es jedoch Hinweise auf ein schlechteres Outcome durch Anwendung der primär systemischen Therapie gibt, ist die neoadjuvante Therapie in ihrer jetzigen Form bei LABC-Patientinnen nur unter strenger Indikationsstellung und innerhalb klinischer Studien anzuwenden.

6.3.2. Operative Verfahren

Bezüglich der Wahl des operativen Verfahrens gibt es in unserer Studie Unterschiede im Überleben und der rezidivfreien Zeitspanne. Die Mastektomie, der sich 76 Patientinnen unterzogen, ging in unserem Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Überlebenszeitverlängerung von 10 Monaten im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie einher (58,5 vs. 48,9 Monate). Die Differenzen dieser Ergebnisse erwiesen sich als nicht signifikant. Beide operative Verfahren waren jedoch der Unterlassung der Tumorektomie signifikant überlegen.

In der Literatur ist eine Gleichwertigkeit der Mastektomie und der brusterhaltenden Therapie mit anschließender Nachbestrahlung belegt (Fisher B et al. 1989, Morris et al. 1997, Veronesi et al. 1986). Allerdings wurden bei diesen Studien hauptsächlich Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien betrachtet – die Aussagekraft ist daher bezüglich des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses deutlich eingeschränkt.

Ausschlusskriterien für eine brusterhaltende Therapie beim LABC sind:

- Multizentrität
- Vorhandensein diffuser Mikrokalzifikationen
- Intramammäre oder intrakutane lymphangische Karzinose
- Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente
- Mehr als drei befallene Lymphknoten (N2)
- Exzision nicht im Gesunden möglich (freier Randsaum <2mm)

- Ablehnende Haltung der Patientin gegenüber einer postoperativen Nachbestrahlung

(Asoglu et al. 2005, Kreienberg et al. 2002, Newman 2004).

Zudem existiert eine Arbeit von Viswambharan et al. 2005 zum Thema BET nach neoadjuvanter Chemotherapie. In dieser wird empfohlen, bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, deren Tumor nach der neoadjuvanten Chemotherapie größer als drei Zentimeter ist, keine brusterhaltende Therapie auszuführen.

Zur Zeit gilt, dass die brusterhaltende Tumorentfernung beim lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nur auf ausdrücklichen Patientenwunsch indiziert ist. Hierbei sollte sich die Patientin der ihr dadurch entstehenden Risiken unbedingt bewusst sein. Die Mastektomie mit axillärer Lymphonodektomie ist als Standardtherapie des LABC anzusehen, insbesondere da noch keine ausreichenden Studienergebnisse zum Thema brusterhaltende Therapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs vorhanden sind (Shenkier et al. 2004).

6.3.3. Effekte der adjuvanten Chemotherapie

Über die Hälfte unserer Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Sie lagen jedoch sowohl im rezidivfreien als auch im Gesamtüberleben unter den durchschnittlich erreichten Werten der Frauen ohne chemotherapeutische Intervention, wobei im log-rank-Test keine statistische Signifikanz erwiesen werden konnte.

Zudem zeigte sich, dass chemotherapeutisch behandelte Frauen eine signifikant kürzere metastasenfreie Zeit aufwiesen als Patientinnen ohne Chemotherapie. Dies liegt jedoch zum großen Teil daran, dass Chemotherapie in unserem Kollektiv bevorzugt bei Patientinnen unter 60 Jahren angewandt wurde. Diese wiesen per se eine kürzere metastasenfreie Zeitspanne auf als die älteren Frauen (93 vs. 113 Monate, $p = 0,1$).

Die verkürzte lokalrezidivfreie Zeit bei den chemotherapierten Patientinnen ist auf den Sachverhalt zurückzuführen, dass die Chemotherapie zumeist vor der Bestrahlung erfolgte. Bei Patientinnen ohne systemische Chemotherapie erfolgte zum großen Teil die Bestrahlung direkt nach der operativen Behandlung. Im Vergleich

dieser Gruppen ergibt sich somit eine verminderte lokoregionäre Tumorkontrolle bei Chemo-Patientinnen.

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir zwei Studien, welche zu dem Ergebnis kamen, dass durch Anwendung der Chemotherapie keine Steigerung der Überlebensaussichten zu erreichen ist:

Eine Metaanalyse (Gelber et al. 1996) verglich 3920 postmenopausale Patientinnen mit nodalpositivem Brustkrebs bezüglich einer Therapie mit Tamoxifen alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie. Hierbei konnte keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit festgestellt werden.

Eine randomisierte Studie, die sich mit Hormon- und Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen Brustkrebs beschäftigte, konnte ebenfalls keinen Benefit durch die systemischen Therapieformen ableiten. Es wurde von einem Standardeinsatz bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren abgeraten (Schaake-Koning et al. 1985).

In einer großen Metaanalyse mit insgesamt 30.000 Patientinnen wurden durch die adjuvante Chemotherapie Vorteile in der 10 – Jahresüberlebensrate von 7 – 11% bei Frauen unter 50 Jahren und von 2-3% bei über 50jährigen Patientinnen ersichtlich. Diese doch recht gering erscheinenden Langzeitbenefite der Chemotherapie stellen die Bedeutung einer individualisierten Therapiefindung mit dem sorgfältigem Abwiegen von Nutzen und möglichen Nebenwirkungen in den Vordergrund. Da jedoch eine Reduktion der Mortalität und der Rezidivhäufigkeit gezeigt werden konnte, ist davon auszugehen, dass eine Polychemotherapie bei der Mehrzahl der Frauen zur Verbesserung der Prognose angewendet werden sollte (Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group 1998 a).

In einer anderen Metaanalyse (Muss et al. 2005) wurde der Einfluss einer niedrig oder höher dosierten Chemotherapie auf jüngere und ältere nodalpositive Frauen untersucht. Patientinnen mit höheren Dosierungen verfügten über eine signifikant größere rezidivfreie Zeitspanne und ein längeres Überleben. Dabei waren die erreichten Benefite vom Alter unabhängig. Das Alter alleine sollte keine Kontraindikation für die Anwendung der Chemotherapie bei älteren Frauen in relativ gutem Allgemeinzustand sein. Allerdings kann die im Alter vermehrte Komorbidität

die Durchführung einer Chemotherapie in ausreichender Dosisintensität unmöglich werden lassen.

In den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie wird der Verzicht auf eine adjuvante systemische Therapie nur bei Fällen mit minimalem Rezidivrisiko empfohlen (nodalnegativ + positiver Hormonrezeptorstatus + kein Nachweis einer HER2-Überexpression + Alter \geq 35 Jahre + Tumor $<2\text{cm}$ + histopathologisches Grading 1).

Da von unserem Patientengut keine Erkrankte diese Kriterien erfüllt, ist daraus zu schließen, dass bei gutem Allgemeinzustand eine Chemotherapie ein Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses sein sollte. Die optimalen Medikamente hierzu stellen zur Zeit die Anthrazykline dar. Ist eine Anwendung der Anthrazykline kontraindiziert, kann auf das CMF-Schema zurückgegriffen werden. Taxane bieten einige vielversprechende Ansätze. Durch die Heterogenität der Studienergebnisse und noch offener Fragen zu Dosierung und Indikationsstellung sind sie jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nur in Phase III – Studien anzuwenden (von Minckwitz 2005).

Unabhängig vom Nodalstatus ist eine Senkung des relativen Mortalitätsrisikos durch adjuvante Polychemotherapie bei unter 50jährigen um 27% und bei über 50 Jahre alten Frauen um 11% zu verzeichnen (Kreienberg et al. 2002).

Das der Einsatz der Chemotherapie bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand zum Standard gehört wird letztlich auch in den klinischen Leitlinien zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses bestätigt. Auch hier wird der Gebrauch der Anthrazykline und eventuell der Taxane empfohlen (Shenkier et al. 2004).

6.3.4. Effekte der Sandwich-Therapie

Von unseren 86 Patientinnen erhielten 18 eine sogenannte Sandwich-Therapie. Diese stellt eine Form der sequenziellen Therapie dar und beinhaltet eine interponierte Bestrahlung zwischen jeweils 3-4 Chemotherapiezyklen.

Frauen mit einem solchen Therapieregime erreichten eine mediane Überlebenszeit von 69 Monaten, während Patientinnen, welche nicht mit der Sandwich-Methode

behandelt wurden, ein mediane Überlebenszeit von 53 Monaten aufwiesen ($p=0,282$).

Bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit fanden wir ein signifikant verkürztes Intervall bei Patientinnen mit einer Sandwich-Therapie. Dieses Ergebnis deckt sich mit Resultaten aus zwei Studien (Nixon et al. 1996, Recht et al. 1996), bei denen die Verabreichung der Chemotherapie vor Radiotherapie gegenüber einer initialen Strahlentherapie mit einer signifikant erhöhten Lokalrezidivrate einherging.

In der internationalen Literatur wird die optimale Abfolge der unterschiedlichen Therapien kontrovers diskutiert. Außerhalb von Studien wird derzeit empfohlen bei entsprechender Indikation möglichst kurzfristig postoperativ mit 2-3 Zyklen Chemotherapie zu beginnen, in der 6.-8. Woche die Radiotherapie durchzuführen und danach die zytostatische Chemotherapie auf die vorgesehene Anzahl von Zyklen zu komplettieren (Kreienberg et al. 2002).

Nur zwei Studien wurden primär initiiert um die optimale Therapieabfolge zu testen: Die erste Studie wurde in Spanien veranlasst und die Ergebnisse 1991 in Belgien bei der fünften EORTC-Konferenz bekannt gegeben. Es wurden 248 Frauen nach Mastektomie zu drei unterschiedlichen Therapieregimes randomisiert zugeteilt: Radiotherapie gefolgt von 6 Zyklen CMF, 3 Zyklen CMF gefolgt von Bestrahlung und nochmals 3 Zyklen CMF (Sandwich-Therapie) und 6 Zyklen CMF gefolgt von der Strahlentherapie. Nach 10 Jahren konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle und des rezidivfreien Überlebens im Sandwich-Arm festgestellt werden. Auch die Gesamtüberlebenszeit war im Sandwich-Arm verlängert – das Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Um aus dieser Studie weitere Schlüsse ziehen zu können, wären jedoch weitere Details und ein follow-up notwendig, da die Ergebnisse lediglich in abstract-Form erschienen sind (Pierce 1999, Harris, Recht 1993).

Die zweite Studie wurde bei 244 Patientinnen mit frühem Brustkrebs und erhöhtem Metastasierungsrisiko sowie Zustand nach brusterhaltender Operation durchgeführt. Die Frauen wurden randomisiert zu zwei unterschiedlichen Therapieregimes zugeordnet. In einem Arm bestand die Therapie aus Bestrahlung mit anschließend 12 Zyklen Chemotherapie, im zweiten Studienarm wurden der Radiotherapie 12 Zyklen Chemotherapie vorangestellt. Nach 5 Jahren wurden nicht signifikante Vorteile

bezüglich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens zugunsten der Therapie mit Chemotherapie vor Radiotherapie und eine signifikant erhöhte Metastasierungsrate im Therapiearm mit Bestrahlung vor Anwendung der Chemotherapie ersichtlich. Die Lokalrezidivrate war hingegen bei Chemotherapie vor Radiotherapie erhöht (Recht et al. 1996, Nixon et al. 1996).

Zugunsten der Sandwich-Therapie spricht nicht zuletzt die Tatsache, dass zwei große Studien (Overgaard et al. 1997, Ragaz et al. 2005) - bei denen die Bestrahlung zwischen aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen verabreicht wurde - bis jetzt den größten Überlebensvorteil für die Radiotherapie nach Mastektomie gezeigt haben (Pierce 2005).

Eine weitere Therapieoption, die insbesondere bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko vielversprechend zu sein scheint, ist die simultane Radiochemotherapie. Hierdurch können synergistische Effekte genutzt werden (Gerber et al. 2004). Bezüglich der eventuell erhöhten Nebenwirkungsraten und einer höheren Langzeit-Toxizität gibt es unterschiedliche Studienergebnisse: Haffty et al. 2006 stellten in einer randomisierten Studie eine signifikant erhöhte lokale Kontrolle bei Anwendung der simultanen Radiochemotherapie gegenüber der sequentiellen Therapie fest. Die gleichzeitige Anwendung der beiden Therapien war in dieser Studie mit akzeptablen Nebenwirkungen verbunden. In einer weiteren randomisierten Studie zum Vergleich zwischen sequentieller und simultaner Radiochemotherapie konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich rezidivfreier Zeit oder Gesamtüberlebenszeit erwiesen werden. Es zeigte sich kein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei der gleichzeitigen Therapie (Arcangeli et al. 2006).

Toledano et al. 2006 stellten jedoch beim Vergleich zweier randomisierter Gruppen ihrer Studie eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate insbesondere für subkutane Fibrose, Teleangiektasien, Hautpigmentierung und Brustatrophie bei Anwendung der simultanen Radiochemotherapie fest.

Es ist in Zukunft von großer Bedeutung, die optimale Therapiesequenz für verschiedene Risikogruppen durch weitere Studien aufzuzeigen. Insbesondere eine randomisierte Studie zum Vergleich der Sandwich-Therapie mit einer gebräuchlichen, erfolgreichen Sequenz-Therapie (z.B. CMF → Bestrahlung) würde sicherlich interessante und wegweisende Ergebnisse erbringen.

6.3.5. Effekte der antihormonellen Behandlung

Die endokrine Therapie ist neben der Chemotherapie eine wichtige systemische Behandlungsform des Brustkrebses.

Im Vergleich der alleinigen Hormontherapie mit der chemoendokrinen Behandlungsform und keinerlei endokriner Therapie wurde für Patientinnen ohne Hormontherapie eine Überlebenszeit von 54,4 Monaten festgestellt. Frauen, denen im Anschluss an die Chemotherapie eine endokrine Therapie zuteil wurde, hatten eine mediane Überlebenszeit von 52 Monaten. Mit alleiniger Hormontherapie überlebten die Patientinnen im Median 58,5 Monate. Die Unterschiede zwischen diesen Therapieoptionen erreichten keine statistische Signifikanz.

In der internationalen Literatur ist, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, ein Nutzen für die chemoendokrine Therapie belegt. Nach den Ergebnissen der 1990 veröffentlichten NSABP B-16 – Studie profitieren vor allem postmenopausale, rezeptor-positive und nodal-positive Patientinnen von einer kombinierten Chemo-Hormon-Therapie gegenüber der alleinigen Tamoxifengabe. Die rezidivfreie Zeit nach fünf Jahren stieg mit chemoendokriner Therapie auf 90% gegenüber 80% bei alleiniger Tamoxifentherapie (Lüftner, Possinger 2004).

Ein Vorteil für die Kombinationstherapie bestand bei einem medianen follow-up von fünf Jahren auch in einer randomisierten Studie mit über 2000 Patientinnen. Die NASBP-B-20 Studie wies einen signifikanten Benefit zugunsten der Chemo-/Tamoxifentherapie sowohl prä- als auch postmenopausal auf. Auch weitere, in den letzten Jahren publizierte Studien, zeigen, bei noch geringer Nachbeobachtungsdauer, einen Vorteil für die kombinierte Therapie im Sinne einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Kreienberg et al. 2002).

Im allgemeinen spielt die multimodale Behandlung beim lokal fortgeschrittenem Brustkrebs eine große Rolle: in einer randomisierten Studie mit 410 an lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankten Patientinnen konnte der größte therapeutische Effekt in der kombinierten Therapie bestehend aus Radiotherapie, Chemotherapie und Hormontherapie festgestellt werden (Bartelink, 1997).

Die Überlebenszeiten der endokrin behandelten Frauen waren gegenüber Patientinnen, die keine Hormontherapie erhielten, leicht erhöht. Das Ergebnis wies allerdings keine statistische Signifikanz auf.

In der Literatur ist zumeist ein Vorteil der antihormonellen Therapie festzustellen:

In einer randomisierten Studie mit Patientinnen, die an lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren, verlängerte die Hormontherapie signifikant die rezidivfreie Zeit. Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch hormonelle Behandlung konnte in den ersten Jahren nach Studienbeginn nicht nachgewiesen werden. Nach einem längerem follow-up ergab sich jedoch ein signifikanter Überlebenszeit-Vorteil für Frauen mit endokriner Behandlung. Das Risiko zu sterben sank bei Frauen unter Hormontherapie um 25% gegenüber Patientinnen ohne Gabe von Hormonen (Bartelink 1997). In einer Metaanalyse von 55 Studien mit insgesamt 37.000 Patientinnen bezüglich des Einsatzes des selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulators Tamoxifen in der Brustkrebstherapie wurde durch Tamoxifen eine 50%ige Steigerung des rezidivfreien Überlebens und eine 28%ige Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit nach fünf Jahren erreicht. Tamoxifen zeigte in dieser Metaanalyse einen positiven therapeutischen Effekt bei Frauen mit und ohne befallene Lymphknoten und sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen (EBCTCG 1998b, Sevela 1998).

Derzeit vollzieht sich in der adjuvanten, antihormonellen Therapie ein Paradigmenwechsel. Der jahrzehntelange Goldstandard Tamoxifen 20mg über fünf Jahre ist nur noch eingeschränkt gültig. Die aktuellen Daten von beendeten oder noch laufenden Studien legen offen, dass die Aromatasehemmer in der adjuvanten Situation bei postmenopausalen Frauen Tamoxifen hinsichtlich des Rückfallrisikos überlegen sind (Boccardo et al 2005, Goss 2005, Heinrich 2005, Jänicke 2005, Mauri et al 2006, Mouridsen et al 2003, Smith 2003, Smith 2004, Thürlimann et al 2004). Die optimale Hormontherapie sollte für postmenopausale rezeptorpositive Frauen entweder einen Aromataseinhibitor als first-line Therapie oder dessen Gabe nach Tamoxifenbehandlung beinhalten (Winer et al 2005).

Bei dem letzten Konsensus-Treffen in St. Gallen/Schweiz 2005 sprachen sich 80% der Teilnehmer für einen Einsatz eines Aromataseinhibitors irgendwann im Laufe der Behandlung des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen aus. Die größte

Zustimmung fand der Einsatz der Aromataseinhibitoren bei Hochrisiko-Patientinnen nach fünf Jahren Tamoxifentherapie. Bei der Durchschnittspatientin wird Tamoxifen in den nächsten Jahren weiterhin ein Eckstein in der Behandlung des hormonabhängigen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen bleiben (Thürlimann 2005).

6.3.6. Effekte der Bestrahlung

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei Patientinnen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, eine signifikante Verbesserung sowohl der rezidivfreien Zeit (36,9 vs. 12,3 Monate; $p=0,02$) als auch der Überlebenszeit (69 vs. 33 Monate; $p=0,001$) im Vergleich zu Frauen, die keine solche Therapie erhielten. Dieses Ergebnis stimmt mit neueren, zu diesem Thema veröffentlichten Studien überein.

Der Bestrahlung war im multivariatem Modell neben der Exulzeration ein unabhängiger prognostischer Einfluss bezüglich des rezidivfreien Überlebens zuzuschreiben. Der Verzicht auf eine Strahlentherapie war mit einem nahezu verdreifachten Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, verbunden.

In der Literatur wurde eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate durch Bestrahlung gezeigt. Ein signifikanter Einfluss konnte jedoch in vielen Studien weder auf die rezidivfreie Zeit noch auf die Überlebenszeit festgestellt werden (Fisher B et al. 1985, Fisher B et al. 1989, Griem et al. 1987, Harris 1999, Clark 1987, Host et al. 1986, Morgan et al. 2002).

Auch die Gruppe um Olson (Olson et al. 1997) setzte sich mit der Frage des Nutzens der Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs auseinander. Im Rahmen einer randomisierten Studie mit 332 Patientinnen konnte zwar eine Abnahme der Lokalrezidivhäufigkeit um 9% verzeichnet werden, es kam jedoch zu einer Zunahme der Metastasierung um 15%. Olson erklärt dies durch ein bevorzugtes Auftreten des Primärrezidives als Fernmetastase, da durch die Radiotherapie eine Manifestation der Streuung als Lokalrezidiv unterdrückt wird. Ein signifikanter Einfluss der Bestrahlung auf RFZ und ÜZ konnte nicht eruiert werden. Dies wurde aber auf ein ungenügendes Studiendesign zurückgeführt (Fowble 1997).

Im Rahmen einer Metaanalyse von 64 randomisierten Studien (EBCTCG 1995) mit 29175 Patientinnen konnte eine Senkung der Lokalrezidivrate auf ein Drittel für Frauen, die nach Mastektomie eine Radiotherapie erhielten im Vergleich zu Patientinnen, welche nicht bestrahlt wurden, gezeigt werden. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im 10-Jahres-Überleben. Die Anwendung der Strahlentherapie ging in dieser Arbeit mit einem verminderten Risiko an Brustkrebs zu sterben einher (OR 0,94). Allerdings hatten diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko an anderen Krankheiten zu versterben (OR 1,24). Dies beobachtete man vor allem bei Frauen über 60 Jahren.

Die Strahlentherapie ging auch in einer anderen Metaanalyse mit einer signifikanten Verlängerung der rezidivfreien Zeit einher, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Nach 16 Jahren Beobachtungszeit kam man zu dem Schluss, dass Radiotherapie nicht nur das Entstehen von Rezidiven verzögert, sondern deren Entstehung zu verhindern vermag. Zudem ergab sich bei nodalpositiven Patientinnen durch die Bestrahlung ein signifikant vermindertes Auftreten von Metastasen (48% vs. 65%) im Zeitraum von 10 Jahren (Rutqvist et al. 1989). Die Verhinderung von Lokalrezidiven stellt ein überaus wichtiges Ziel dar, da nur 50% davon heilbar sind (Pierce 2005).

Während man früher der Radiotherapie lediglich zuschrieb, den sichtbaren Beweis des Therapieversagens – das Lokalrezidiv – zu unterdrücken und nicht die Prognose zu verbessern (Valagussa et al. 1978), ist man heute der Ansicht, dass die Bestrahlung einen deutlichen Benefit bezüglich der rezidivfreien Zeit und des Gesamtüberlebens erbringt (Kreienberg et al. 2002, Overgaard et al. 1997, Overgaard et al. 1999, , Pierce 2005, Ragaz et al. 2005, Rutqvist et al. 2003, Shenkier et al. 2004, von Minckwitz 2005).

In der 1997 publizierten dänischen Studie von Overgaard et al. wurden 1708 Frauen in zwei Gruppen randomisiert verteilt. Die erste Gruppe erhielt nach totaler Mastektomie mit Axilladisektion acht Zyklen CMF und wurde nach Abschluss der Chemotherapie im Bereich der Brustwand und der Lymphabflussgebiete bestrahlt. Die zweite Gruppe erhielt nach Mastektomie neun Zyklen CMF. In der Lokalrezidivhäufigkeit (9% vs. 32%), im 10-Jahres-krankheitsfreiem-Überleben (48% vs. 34%) und im Gesamtüberleben (54% vs. 45%) zeigte sich die

Verbesserung des Outcomes mit Radiotherapie in signifikanten Unterschieden im Vergleich zu der Therapie ohne Einsatz der Bestrahlung.

Zwei Jahre später wurde eine neue große randomisierte Studie veröffentlicht, welche ebenso eindrucksvoll den Benefit der Strahlentherapie darlegte (Overgaard et al. 1999). Nach Mastektomie mit Axilladisektion wurden die Patientinnen erneut zu zwei Therapieregimes randomisiert zugeordnet. Eine Gruppe bekam postoperativ ein Jahr lang täglich 30 mg Tamoxifen verabreicht, die andere Gruppe wurde zusätzlich zur täglichen Tamoxifeneinnahme im Bereich der Brustwand und der drainierenden Lymphwege bestrahlt. Ein lokoregionäres Rezidiv trat in der zusätzlich bestrahlten Gruppe in 8% auf - im Gegensatz zu 35% bei den nur mit Tamoxifen behandelten Frauen. Sowohl krankheitsfreies als auch Gesamtüberleben waren in der Radiotherapie-Gruppe signifikant erhöht (RFZ: 36% vs. 24%; 10-JÜR: 45 vs. 36%). In einer anderen Studie (Ragaz et al. 2005) wurden die prämenopausalen, nodalpositiven Patientinnen entweder mit Mastektomie und Chemotherapie oder mit Mastektomie, Chemotherapie und Strahlentherapie behandelt. Nach einem follow-up von 20 Jahren ergaben lokoregionär rezidivfreie Zeit, systemische rezidivfreie Zeit, brustkrebsspezifische Überlebensrate und Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der zusätzlichen Anwendung der Strahlentherapie.

Um solche unterschiedlichen Ergebnisse in der Anwendung der Radiotherapie zu klären und Kontroversen bezüglich des Nutzens auszuräumen, wurde von van der Steene et al. eine Metaanalyse veröffentlicht (van de Steene et al. 2000, van de Steene et al. 2004). In dieser zeigten insbesondere Studien, die kürzlich erschienen sind, eine große Anzahl an Patienten aufweisen oder in denen die Standard-Fraktionierung der Radiotherapie angewendet wurde, einen signifikanten Überlebensvorteil. Der Benefit ist also tatsächlich vorhanden, vorausgesetzt dass moderne Techniken benutzt werden und die Standard-Fraktionierung zur Anwendung kommt. In zwei Arbeiten (Rutqvist et al. 1992, Giordano et al. 2005) wurde die Erkenntnis gewonnen, dass die Bestrahlung heutzutage – im Gegensatz zu früher – kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mehr mit sich bringt. So konnte sich erst mit der Anwendung moderner radiologischer Techniken, durch Senkung der nicht-brustkrebsspezifischen Mortalitätsrate, ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben durch Einsatz der Bestrahlung zeigen.

Offensichtlich kommt der Radiotherapie in Kombination mit der Chemotherapie bei der Behandlung von Hochrisikopatienten eine besondere Bedeutung zu. Zusätzlich zu den bereits aufgeführten guten Ergebnissen von Ragaz et al. 2005 und Overgaard et al. 1997 beweisen einige andere Studien den additiven Effekt der Chemotherapie zur Bestrahlung. Eine randomisierte Studie (Gröhn et al. 1984, Klefström et al. 1987) verglich an 120 Patientinnen im Stadium T3 N0-2 nach Mastektomie die therapeutische Anwendung von Radiotherapie, Chemotherapie oder einer Kombination aus beidem. Dabei erreichten die mit der Kombinationstherapie behandelten Patientinnen die beste Prognose mit statistischer signifikanter Erhöhung der rezidivfreien Zeit und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den einzeln verabreichten Therapieformen. Die Bestrahlung bewirkt eine gute lokale Tumorkontrolle und die Chemotherapie vermindert das Auftreten von Fernmetastasen.

Auch in einer Metaanalyse (Berg und Swain 1994) kommt die Bedeutung der multimodalen Therapie zum Tragen: die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie und in einigen Studien auch in Kombination mit chemoendokriner Therapie erzielte eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit.

In einer weiteren Metaanalyse (Whelan et al. 2000) mit 6367 Patienten ergab sich eine Reduktion des Gesamtrezidivrisikos (OR 0,69), des lokoregionären Rezidiv (OR 0,25) und der Mortalität (OR 0,83), wenn die Bestrahlung der postoperativen Chemotherapie folgte.

In der heutigen adäquaten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses sollte nicht mehr auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Dies wird auch durch die derzeitige Datenlage bezüglich der Indikationen der Radiotherapie nach Mastektomie widerspiegelt: Zusammenfassend sollten Tumoren > 5cm, Tumoren mit Infiltrationen oder Exulzerationen der Haut, Tumoren mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten, Tumoren mit positiven Rändern an der Brustwand und solche, die in den inneren Quadranten der Brust lokalisiert sind, bestrahlt werden (Shikama et al. 1999, Harris et al. 1999, Pierce 1999, Goldhirsch et al. 2001, National Institutes of Health Consensus Development Panel 2001, Kreienberg et al. 2002).

6.4. Methodendiskussion

Als Problem bei dieser retrospektiven Analyse stellte sich vor allem die teilweise nur unzureichende Vollständigkeit der Krankenblätter dar. Insbesondere sind hier fehlende Aufnahmebefunde, Ergebnisse der Hormonrezeptorstatusbestimmung, des pathologischen Gradings und der Remissionsbeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie zu nennen. Der Karnofsky-Index war zumeist nicht angegeben, es konnte jedoch zum größten Teil aus der Dokumentation der Aufnahmeuntersuchung oder aus sonstigen Anmerkungen zum Zustand der Patientin im Krankenblatt eine ungefähre Zuordnung getroffen werden.

Durch die hieraus resultierenden fehlenden Werte konnten bei einigen Berechnungen nicht alle Patienten des Kollektivs mit einbezogen werden.

Durch die Vielzahl an Therapieformen und –abfolgen entstanden zum Teil Gruppen mit nur wenigen Patientinnen. Diese Tatsache mindert sicherlich die Aussagekraft einiger Ergebnisse.

Bei einer prospektiven Studie gäbe es die oben benannten Probleme sicherlich nicht, weil man auf ein standardisiertes Untersuchungs- und Behandlungsschema zurückgreifen würde um homogene Daten zu erhalten.

Da lokal fortgeschrittener, nicht metastasierter Brustkrebs in der Gesamtpopulation recht selten auftritt, liegt der Vorteil einer retrospektiv angelegten Studie in der relativ hohen Patientenzahl und dem langen Beobachtungszeitraum. Zudem erhält man durch die rückblickende Analyse der Daten praxisnahe Einblicke und Ergebnisse.

7. Schlussfolgerungen

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs stellen aufgrund des hohen Lokalrezidiv- sowie Metastasierungsrisikos und des sehr heterogen verlaufenden Krankheitsbildes eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Stets sollte eine individuelle Therapieentscheidung unter Einbezug von Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Prognosefaktoren wie Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Rezeptorstatus, Grading und Histologie getroffen werden. Nicht zuletzt ist hierbei der Wille der betroffenen Patientin zu beachten.

Aufgrund unserer Daten und des Literaturstudiums sind folgende Therapieoptionen zu empfehlen:

Die Mastektomie stellt nach wie vor das Standardverfahren zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Tumors dar. Eine brusterhaltende Therapie sollte nur auf ausdrücklichen Patientenwunsch erfolgen.

Die Bestrahlung sollte, wenn es der Allgemeinzustand erlaubt, grundsätzlich bei jeder Patientin mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zur Anwendung kommen. Dadurch werden sowohl im Gesamt- als auch im rezidivfreiem Überleben signifikant verlängerte Intervalle erreicht. Eine früher oft postulierte Myokardschädigung ist unter den heutigen modernen Bedingungen nachweisbar zu vernachlässigen.

Ist ein positiver Hormonrezeptorstatus nachzuweisen, so ist eine antihormonelle Behandlung nach Beendigung der Chemotherapie durchzuführen. Der Standard ist zur Zeit noch die Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre. Die Aromataseinhibitoren gewinnen jedoch zunehmend an Bedeutung und werden sicherlich in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen. Insbesondere die Anwendung nach beendeter Tamoxifentherapie scheint von Vorteil zu sein.

Eine Chemotherapie ist – unabhängig vom Alter, sondern eher vom allgemeinen Zustand der Patientin – indiziert. Auch wenn die Ergebnisse unserer Studie keinen Benefit erbrachten, so zeigten Metaanalysen einen Vorteil für chemotherapierte

Frauen gleich welcher Tumorgroße. Das Schema sollte ein Anthrazyklin oder - im Rahmen klinischer Studien - ein Taxan enthalten.

Es gibt kontroverse Diskussionen über die Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie bei primär operablen Tumoren. Im Großteil der Studien geht man weder von Vor- noch von Nachteilen hinsichtlich der Prognose aus. Es handelt sich derzeit eher um eine therapeutische Option zur Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses. Aufgrund einiger Studien und auch unserer Resultate ist es zu empfehlen, die neoadjuvante Therapie nur unter strenger Indikationsstellung und im Rahmen klinischer Studien anzuwenden. Insbesondere zum Gebrauch der primär systemischen Therapie beim lokal fortgeschrittenem Brustkrebs sollten randomisierte Studien angestrebt werden.

Bei inoperablen Tumoren ist die Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie zur Verbesserung der Operabilität angebracht. Sollte auch nach 4-5 Zyklen kein Effekt zu verzeichnen sein, folgt die Bestrahlung und daraufhin die Mastektomie. Postoperativ sollte die Bestrahlung mit Boost auf das Tumorbett durchgeführt werden. War eine gute Tumorreduktion durch neoadjuvante Therapie zu erreichen, folgt zudem die adjuvante Chemotherapie. Die Hormontherapie kommt bei positivem Rezeptorstatus zur Anwendung.

Abschließend ist festzustellen, dass noch viele offene Fragen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses existieren. In Zukunft wäre eine randomisierte Multizenter-Studie zur Klärung dieser Ungewissheiten bezüglich der Behandlung dieses komplizierten, mit einer hohen Mortalität assoziierten Krankheitsbildes wünschenswert.

8. Literaturverzeichnis

- Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. 2006. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(1):161-7. abstract
- Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Karanlik H, Ayalp K, Bozfakioglu Y, Kecer M, Parlak M. 2005. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. Acta chirurgica Belgica 105 (1): 62-68.
- Bartelink H. 1997. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III trial. J Clin Oncol 15(1):207-15.
- Benner SE, Clark GM, McGuire WL. 1988. Review : Steroid receptors, cellular kinetics, and lymph node status as prognostic factors in breast cancer. Am J Med Sci 196: 59-66. abstract
- Berg, Swain 1994. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Semin Radiat Oncol. 4(4):226-235.
- Bloom HJ, Richardson WW. 1957. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 11(3):359-77.
- Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Romeo D, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. 2005. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast

cancer: preliminary results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. *J Clin Oncol* 23(22): 5138-47.

- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al. 1998. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 16: 93-100.
- Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Coopmans de Yoldi G, Zucali R, Rilke F et al. 1990. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82: 1539-1545.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. 1989. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187.
- Clark RM, Wilkinson RH. 1987. Breast cancer: experiences with conservation therapy. *AM J Clin Oncol* 10: 461-468.
- Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, Raina V, Rath GK, Purkayasth J. 2003. Randomized trial comparing neo-adjuvant vs. adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). *J Surg Oncol* 84(4): 192-7.
- Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group. 1995. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333: 1496-1498. (+ 334: 989; 1003.)
- Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group. 1998a. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352: 930-942.
- Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group. 1998b. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351: 1451-1467.

- Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G. 2003. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, Sauer H, Hrsg. Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Neunte Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. 1997. Effect of preoperative chemotherapy on loco-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 15: 2483-2493.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. 1998. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16: 2672-2685.
- Fisher B, Redmond C et al. 1985. Ten year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 312:674-681.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER. 1988. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol 6: 1076-1087.
- Fisher B, Redmond C et al. 1989. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 320: 822-828.
- Fisher B, Slack NH, Bross IdJ et al. 1969. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. Cancer 24: 1071-1080.
- Fisher ER, Redmond C, Fisher B et al. 1990. Pathologic findings from the national Surgical adjuvant breast and bowel projects (NSABP). Prognostic

discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. Cancer (Suppl.), 65: 2121-2128.

- Fowble B. 1997. Postmastectomy radiation – a modest benefit prevails for high risk patients. Cancer 79: 1061-1066.
- Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, Rose C, Fisher B, Osborne CK, Boccardo F, Gray R, Gordon NH, Bengtsson NO, Sevela P. 1996. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality adjusted survival. Lancet 347: 1066-1071.
- Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, Hrsg. 2001. Brustkrebs.
- Gerber B, Semrau S, Sautter-Bühl ML, Hartmann KA, Fietkau R. 2004. Bestrahlung des Mammakarzinoms während der Primärbehandlung: Kein Konsens über optimalen Zeitpunkt der Radiotherapie. Deutsches Ärzteblatt 101 (44): A2962-2968.
- Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. 2005. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 16;97(6):419-24. abstract
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. 2001. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 19: 3817-3827.
- Goss PE. 2005. Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. JNCI 17(97): 1262-1271. (+ Annals of Oncology 5(16) 2005)

- Griem KL, Henderson IC, Gelman R, Ascoli D, Silver B, Recht A, Goodman RL, Hellman S, Harris JR. 1987. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. J Clin Oncol 5: 1546-1555. abstract
- Gröhn P, Heinonen E, Klefström P, Tarkkanen J. 1984. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. Cancer 54(4): 670-674.
- Haffty BG, Kim JH, Yang Q, Higgins SA. 2006. Concurrent chemo-radiation in the conservative management of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys (Epub).
- Harris JR, Halpin-Murphy P, Mc Neese M, Mendenhall N, Morrow M, Robert NJ. 1999. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 989-990.
- Harris JR, Recht A. How to combine adjuvant chemotherapy and radiation therapy. 1993. Recent Results Cancer Res 127: 129-136.
- Heinrich G. 2005. Adjuvante endokrine Therapie: Initialtherapie mit Aromataseinhibitoren. Oxford-Diskussion am 16. April 2005. In: Hellriegel KP, Holzgreve A, Wolf M. 2005. Das Mammakarzinom – Aktuelle Diagnostik und Therapie angesichts neuer Strukturen: 35-38.
- Host H, Brennhovd J, Loeb M. 1998. Postoperative radiotherapy in breast cancer – long-term results from the Oslo study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 727-732.
- Ingle JN, Suman VJ. 2005. Aromatase inhibitors for therapy of advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol, 95 (1-5): 113-119.

- Jänicke F. 2005. BIG 1-98: Letrozol-Upfront reduziert Rezidivrate. Supplement zur Zeitschrift Frauenarzt. April 2005.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R Valero V et al. 2003. International Expert Panel on the Use of Primary (Preoperative) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: Review and Recommendations. J Clin Oncol 21: 2600-2608.
- Kim R, Osaki A, Tanabe K, Toge T. Neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer with stage IIIB. Oncology reports 11: 1265-1272.
- Klefström P, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, Holsti P. 1987. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. 5-year results and influence of levamisole. Cancer 60: 936-942.
- Knief JJ. 1993. Das Mammakarzinom – eine medizingeschichtliche Studie. Der Frauenarzt, 34: 137-150
- Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D. 2002. Management des Mammakarzinoms. Zweite Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lüftner D, Possinger K. 2004. Hormontherapie des Mammakarzinoms – der Weg durch den Paradigmenwechsel. Bremen: Uni-Med-Verlag.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. 2005. Neoadjuvant vs. adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 97: 188-194.
- Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. 2006. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 98 (18): 1261-1263. abstract
- Mauriac L, Durand M, Avril A et al. 1991. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger

than 3 cm. Results of a randomised trial in a single centre. *Ann Oncol* 2: 347-354.

- Mauriac L, Mac Grogan G, ... 1999. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomised trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10 : 47-52.
- Montero AJ, Rouzier R, Lluch A et al. 2005. The natural history of breast carcinoma in patients > 10 metastatic axillary lymph nodes before and after the advent of adjuvant therapy. A multiinstitutional retrospective study. *Cancer* 104: 229-235.
- Morgan DA, Berridge J, Blamey RW. 2002. Postoperative radiotherapy following mastectomy for high-risk breast cancer. A randomised trial. *Eur J Cancer* 38(8):1107-1110. abstract
- Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, Arriagada R, Le MG, Blichert-Toft M, van Dongen JA. 1997. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 3: 6-12.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y... . 2003. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficiency from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 21: 2101-2109. abstract
- Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, Wood WC, Henderson IC, Hudis C, Winer E, Cohen H, Wheeler J, Norton L, Cancer and Leukemia Group B. 2005. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 293(9):1073-1081. abstract

- National Institutes of Health Consensus Development Panel. 2001. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. Journal of the National Cancer Institute 93(13): 979-989.
- Newman LA. 2004. Management of patients with locally advanced breast cancer. Current oncology reports 6: 53-61.
- Nixon AJ et al. 1996. Options in the local management of invasive breast cancer. Sem Oncol 23: 453-463.
- Olson JE. 1997. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Cancer 79: 1138-1149.
- Overgaard M, Hansen S, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HAT, Jensen MB, and Zedeler K for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. 1997. Postoperative Radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 337: 949-955.
- Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J et al. 1999. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 353: 1641-1648.
- Pierce LJ. Postmastectomy radiotherapy: Future directions. 1999. Seminars in Radiation Oncology 9: 300-304.
- Pierce LJ. 2005. The use of radiotherapy after mastectomy: a review of literature. J Clin Oncol 23 (8): 1706-1717.

- Preiß J, Dornoff W, Hagmann FG, Schmieder A, Hrsg. 2005. Onkologie 2004/5 – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. Zwölfte Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH.
- Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. 2005. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy : 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 97(2): 116-126. abstract
- Recht A, Come S, Henderson C et al. 1996. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 334: 1356-1361.
- Robert Koch-Institut, Hrsg. 2005. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Brustkrebs.; www.rki.de
- Rutqvist LE, Cedemark B, Glas U et al. 1989. Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer : a summary of three randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16: 629-639.
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T et al. 1992. Cardiovascular mortality in a randomised trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer: a summary of three randomised trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22: 887-896.
- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. 2003. A systemic overview of radiation therapy effects in breast cancer. Acta oncologica 42: 532-545.
- Schaake- Koning C. 1985. Adjuvant chemo- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 (10): 1759-1763. abstract

- Scholl SM, Fourquet A, Asselain B et al. 1994. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery : Preliminary results of a randomised trial : S6. Eur J Cancer 30 A: 645-652.
- Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. 1987. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for Stage III carcinoma of the breast. Arch Surg 122: 1430-1434.
- Schwartz GF, Hortobagyi GN et al. 2004. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer, 100: 2512-1530.
- Sevelde P. 1998. Tamoxifen in the treatment of patients with breast cancer: results of the latest meta-analysis of prospective randomized trials. Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau 38(2): 81-84. abstract
- Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. 2004. Clinical practice guideline for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 170 (6): 983-994.
- Shikama N, Oguchi M, Sone S, Arakawa K, Oohata T, Moriya K, Okazaki Y, Takei K, Sasaki S, Gomi K. 1999. Radiotherapy following mastectomy: indication and contraindication of chest wall irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 991-996.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. 2002. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 20: 3628-3636.

- Smith IE. 2003. Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. J Steroid Biochem Mol Biol 86: 289-293.
- Smith 2004. Aromatase inhibitors – extending the benefits of adjuvant therapy beyond tamoxifen. The Breast, 13 Supplement 1: 3-9.
- Sobin LH, Fleming ID. 1997. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 80(9): 1803-4.
- Taghian A, El-Ghamry M, Merajver SD. 2006. Management of locally advanced and inflammatory breast cancer. Reprint von UpToDate, www.uptodate.com
- Thürlimann B. 2005. Consensus Meeting 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Mammakarzinom – aktuelle Therapiekonzepte. In: Hellriegel KP, Holzgreve A, Wolf M. 2005. Das Mammakarzinom – Aktuelle Diagnostik und Therapie angesichts neuer Strukturen: 30-32.
- Thürlimann B, Hess D, Koberle D, Senn I, Ballabeni P, Pagani O, Perey L, Aebi S, Rochlitz C, Goldhirsch A. 2004. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. Breast Cancer Res Treat. 85(3):247-54.
- Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. 2006. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomised study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(2): 324-332.

- Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. 1978. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. Cancer 41: 1170-1178.
- van de Steene J, Soete G, Storme G. 2000. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiother. Oncol. 55: 263-272.
- van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G. 2004. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. Radiother Oncol 72: 35-43.
- van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. 2001. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 19: 4224-4237.
- Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M et al. 1986. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. Europ J Cancer Clin Oncol 22: 1085.
- Viswambharan JL, Kadambari D, Iyengar KR, Srinivasan K. 2005. Feasibility of breast conservation surgery in locally advanced breast cancer downstaged by neoadjuvant chemotherapy: a study in mastectomy specimens using simulation lumpectomy. Indian Journal of Cancer 42: 30-34.
- von Minckwitz G. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie AGO. 2005. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome.

- Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. 2000. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A metaanalysis. J Clin Oncol 18: 1220-1229.
- WHO. 2003. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and female genital organs. Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg.). ARC Press Lyon: 9-12.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. 2005. American society of clinical oncology technology assesment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 23: 619-629.

9. Anhang

9.1. erfasste Daten in SPSS

- Geburtsdatum
- Diagnosezeitpunkt
- Alter zum Diagnosezeitpunkt
- Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Aufnahme (Karnofsky-Index)
- Menopausenstatus
- Seite (rechte oder linke Brust betroffen)
- Lokalisation (oberer äußerer Quadrant, unterer innerer Quadrant, Mamille...)
- Fokalität (uni-, multifokal, multizentrisch)
- Histologie
- Grading
- Tumorgroße T
- Nodalstatus N
- Metastasenstatus M
- Karzinomatöser Befall von Lymphwegen
- Karzinomatöser Befall von Blutgefäßen
- WHO-Klassifikation des Tumors
- Untersuchungen (klinisch, Mammographie, Sonographie, CT, MRT mit den jeweiligen Ergebnissen)
- Größe des Tumors klinisch
- Größe des Tumors pathologisch
- Exulzeration ja/nein
- Östrogenrezeptorstatus
- Progesteronrezeptorstatus
- Tumormarker Ca 15-3 zum Diagnosezeitpunkt
- Herceptin-Rezeptorstatus (falls vorhanden)
- Therapiebeginn
- Therapieende

- Primärtherapie [welche Therapieformen erhielten die Patientinnen im Rahmen der Behandlung ihrer Brustkrebserkrankung (ohne Therapie von Rezidiven, Metastasen)]
- Zeitliche Abfolge der Primärtherapie
- Operation (in dieser Spalte erfolgte die Beschreibung der Erstoperation und der evtl. folgenden Eingriffe)
- Operation – kodiert (numerisch kodierte Variablen: Mastektomie, BET, keine OP,...)
- R-Klassifikation
- Plastisch-rekonstruktive Verfahren
- OP mit/ohne Lymphonodektomie
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Insgesamt untersuchte Lymphknotenanzahl
- Lymphknoten Level 1/2 untersucht/befallen
- Numerisch kodierter Lymphknotenstatus (1-3, 4-10, ...)
- Nodalnegativ/nodalpositiv
- Neoadjuvante Therapie ja/nein
- Neoadjuvante Therapie (Erfassung der Therapieart und des Zeitraumes der neoadjuvanten Therapie)
- Remission nach neoadjuvanter Therapie (in einer Spalte beschrieben und mit Ergebnis der bildgebenden Verfahren; in zweiter Spalte Einteilung in complete remission CR, partial remission PR,...)
- Chemotherapie (Art und Zeitraum der Anwendung der verschiedenen Schemata)
- Bestrahlung ja/nein
- Bestrahlung (Erfassung aller radiologischen Interventionen)
- Bestrahlungsziel
- Bestrahlungsdosis
- Boost angewendet?
- Bestrahlungstechnik
- Sonstige Therapien (Erfassen aller sonstiger Therapiearten und des Zeitraumes ihrer Anwendung; Hormontherapie, Radiomenolyse, Bisphosphonate, Stammzelltherapie, Misteltherapie, Dexamethason,...)

- Keine Hormontherapie, Hormontherapie ohne Chemotherapie, chemoendokrine Therapie
- Hormontherapie/keine Hormontherapie
- Therapieabfolge (Auflisten aller Therapien bezüglich der Brustkrebserkrankung vom Diagnosezeitpunkt bis zum Zeitpunkt der letzten Information)
- Rezidiv ja/nein
- Datum des ersten Rezidivs
- Art des Rezidivs (kein Rezidiv, Metastase/n, lokoregionäres Rezidiv, Metastasierung und Lokalrezidiv)
- Metastasen ja/nein
- Anzahl der Lokalisationen der Metastasen
- Lokalisation der ersten Metastase
- Metastasen (Erfassung aller Metastasen und des Zeitpunktes der Feststellung)
- Tumorfrei ab ...
- Rezidivfreie Zeit
- Verstorben ja/nein
- Sterbedatum
- Todesursache
- Dauer (Zeit von Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Information oder aber des Todes)
- Zustand zum Zeitpunkt der letzten Information (lebt mit Krankheit, lebt ohne Krankheit, verstorben mit Krankheit, verstorben ohne Krankheit)

9.2. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sabine Jacob
Geburtsdatum: 10.04.1983
Geburtsort: Rudolstadt
Eltern: Diplomingenieur Knut Jacob, Geschäftsführer IGZ Rudolstadt
Dipl. Sozialarbeiterin/Sozialpädagogin Birgit Jacob

Schulbildung:

1989 – 1993 Grundschole Bad Blankenburg
1993 – 1997 Friedrich-Fröbel-Gymnasium Bad Blankenburg
1997 – 2001 Staatliches Gymnasium Neuhaus/Rwg.
2001 Abitur

Hochschulbildung:

10/2001 – 2007 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit voraussichtlichem Abschluss Ende 2007

Praktisches Jahr:

08/06 – 12/06 Innere Medizin, Chefarzt Dr. med. Fenchel, Saalfeld
12/06 – 03/07 Unfallchirurgie, Chefarzt Dr. med. Petereit, Saalfeld
03/07 – 07/07 Allgemeinmedizin, MR Dr. Rozsondai, Gräfenenthal

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr OA Dr. Camara, Herr Dr. Michels, Frau Prof. Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gösselsdorf, den 06.11.2006

Sabine Jacob

9.4. Danksagung

Meinem Betreuer Herrn Oberarzt Dr. med. O. Camara möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine fachliche Unterstützung danken.

Ich danke auch Herrn Dr. Michels und Frau Prof. Altendorf-Hofmann für ihre wertvollen Hinweise bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Seiler vom Archiv Bachstraße und selbstverständlich auch allen anderen, die mir halfen, die Krankenakten der Patientinnen ausfindig zu machen.

Frau Burger vom Tumorzentrum Jena möchte ich für ihre Hilfe bei der Suche von nach 1994 erkrankten Patientinnen im Datensystem des Tumorzentrums danken.

Nicht unerwähnt möchte ich jene lassen, die mir in den Bibliotheken tatkräftige Hilfen waren. Unter ihnen sei insbesondere Frau Heller erwähnt, die mir schnell und zuverlässig die benötigte Literatur über die Fernleihe bestellte.

Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.